Leiden 1958 lane

KLINISCHE VORMEN EN EPIDEMIOLOGISCHE GEGEVENS BETREFFENDE INFECTIES DOOR HET E.C.H.O. TYPE 9 VIRUS

G. J. BOS

STANFORD-LANE MEDICAL LIBRARY

KLINISCHE VORMEN EN EPIDEMIOLOGISCHE GEGEVENS BETREFFENDE INFECTIES DOOR HET E.C.H.O. TYPE 9 VIRUS

WITH A SUMMARY

De uitgave van dit proefschrift is mede mogelijk gemaakt door subsidie van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde.

KLINISCHE VORMEN EN EPIDEMIOLOGISCHE GEGEVENS BETREFFENDE INFECTIES DOOR HET E.C.H.O. TYPE 9 VIRUS

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE LEIDEN, OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS DR S. E. DE JONGH, HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE, TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP WOENSDAG 23 APRIL 1958 TE 14.00 UUR

door

GERARDUS JOHANNES BOS

geboren te Veenendaal
in 1923

PROMOTOR:
PROFESSOR DR J. D. VERLINDE

AAN MARIA

„It is noteworthy that the viruses which frequent the human alimentary tract — the poliomyelitis, the coxsackie and the orphan viruses — have much in common: their size, their seasonal occurence, their resistance to ether, and their in vitro cytopathogenicity for primate cells. One wonders whether Nature is about to yield another secret.
At least, the plot thickens!"

(*Melnick* [19]).

Gerardus Johannes Bos bezocht de Rijks Hogere Burgerschool te Wageningen van 1935 tot 1941.
In 1941 liet hij zich inschrijven in de faculteit der Geneeskunde van de Rijks-Universiteit te Utrecht, waar hij in maart 1950 het artsexamen aflegde. Hierna vervulde hij zijn dienstplicht als officier-arts.
Van juni 1950 tot april 1952 was hij geplaatst bij de Sociaal-Medische Dienst van de Koninklijke Marine te Leiden.
In december 1951 vestigde hij zich als huisarts te Vlaardingen.

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/klinischevormene0000gjbo

INHOUD

blz.

HOOFDSTUK I

Eerste benadering van het ziektebeeld

EERSTE GEDEELTE — Inleiding 1

§ 1. Aanleiding tot het onderzoek, 1 — § 2. Indeling, 1 — § 3. Doel van het onderzoek, 2.

TWEEDE GEDEELTE — Methodiek 2

§ 1. Wijze van werken bij het verzamelen van de gegevens, 2 — § 2. Wijze van bewerking van de gegevens, 4.

DERDE GEDEELTE — Eerste benadering van de ziekte 6

§ 1. Inleiding, 6 — § 2. Resultaten van het virologische onderzoek, 7 — § 3. Analyse van het virologische onderzoek, 7 — § 4. Enkele epidemiologische bijzonderheden, 12 — § 5. Enkele ziektekarakteristica, 19 — § 6. Ziektevormen, 21 — § 7. Voorlopige definitie, 22.

VIERDE GEDEELTE — Materiaaloverzicht 23

VIJFDE GEDEELTE — Homogeniteit van het materiaal 23

§ 1. Inleiding, 23 — § 2. Poliomyelitis-stam. Epidemische verheffing van poliomyelitis te Vlaardingen in 1956, 24 — § 3. Vergelijking van onderzoekingsmateriaal met uitgangsmateriaal, 25.

HOOFDSTUK II

Literatuuroverzicht

EERSTE GEDEELTE — De verwekker 28

§ 1. Eerste mededelingen, 28 — § 2. Eerste samenvatting van de klinische en epidemiologische karakteristica, 29 — § 3. Uitbreiding van de epidemie over Europa, 29 — § 4. Resultaten van het virologisch en serologisch onderzoek, 31 — § 5. Overige aetiologische onderzoekingen, 34 — § 6. Coxsackie- en E.C.H.O.-virussen, 35 — § 7. Methodiek van het virusonderzoek, 38 — § 8. Coxsackie- of E.C.H.O.-virus?, 39 — § 9. E.C.H.O. type 9 virus als verwekker van de epidemie 1956 in West- en Zuid-Europa, 40.

TWEEDE GEDEELTE — Kliniek van het ziektebeeld 42

§ 1. Inleiding, 42 — § 2. Belangrijkste symptomen, 42 — § 3. Voorkomen van prodromaalverschijnselen en het begin der ziekte, 44 — § 4. Temperatuurbeloop, 45 — § 5. Algemeen-ziekzijn, 47 — § 6. Exantheem, 47 — § 7. Gedrag der lymfklieren, 50 — § 8. Afwijkingen aan de zintuigen, 50 — § 9. Afwijkingen in mond en keelholte, 51 — § 10. Afwijkingen van de tractus respiratorius, 51 — § 11. Afwijkingen van de tractus circulatorius,

blz.

52 — § 12. Afwijkingen van lever en milt, 52 — § 13. Afwijkingen van de tractus intestinalis, 53 — § 14. Afwijkingen van de tractus urogenitalis, 53 —§ 15. Afwijkingen van de tractus locomotorius, 54 — § 16. Afwijkingen van het bloed, 54 — § 17. Neurologische afwijkingen, 56 — § 18. Afwijkingen van de liquor cerebrospinalis, 61 — § 19. Reconvalescentiestadium en de ziekteduur, 66 — § 20. Ziektevormen, 67 — § 21. Therapie, 68 — § 22. Prognose, 69.

DERDE GEDEELTE — Epidemiologie 69

§ 1. Incubatietijd, de besmettingsindex en het besmettingsmechanisme, 69 — § 2. Verdeling naar leeftijd en geslacht, 71 — § 3. Invloed van uitwendige factoren, 73 — § 4. Gebondenheid aan het jaargetijde, 73 — § 5. Nut van isolatie en quarantaine, 75 — § 6. Morbiditeit, 75.

VIERDE GEDEELTE — Geschiedenis van het ziektebeeld 75

§ 1. Naam, 75 — § 2. Bekendheid van het ziektebeeld, 77 — § 3. Meningitis serosa bij exantheemziekten, 78 — § 4. Exanthemen bij meningitis serosa, 82.

VIJFDE GEDEELTE — Poliomyelitis en E.C.H.O. type 9 virus infecties 85

HOOFDSTUK III

Bewerking van eigen klinische gegevens

EERSTE GEDEELTE — Inleiding en materiaaloverzicht 87

§ 1. Inleiding, 87 — § 2. Materiaaloverzicht, 88.

TWEEDE GEDEELTE — Afwijkingen op intern gebied 88

§ 1. Symptomatologie, 88 — § 2. Prodromi en het ziektebegin, 90 — § 3. Temperatuurbeloop, 91 — § 4. Algemeen-ziekzijn, 93 — § 5. Exantheem, 99 — § 6. Lymfklieren, 103 — § 7. Zintuigen, 104 — § 8. Afwijkingen van de mond- en keelholte, 105 — § 9. Afwijkingen van de tractus respiratorius, 108 — § 10. Afwijkingen van de tractus circulatorius, 110 — § 11. Afwijkingen van lever en milt, 110 — § 12. Afwijkingen van de tractus intestinalis, 111 — § 13. Afwijkingen van de tractus urogenitalis, 112 § 14. Afwijkingen van de tractus locomotorius, 113 — § 15. Bloedbeeld en bloedbezinkingssnelheid, 114.

DERDE GEDEELTE — Afwijkingen op neurologisch gebied 121

§ 1. Hoofdpijn, 121 — § 2. Nekpijn, 123 — § 3. Lendenpijn, 123 — § 4. Duizeligheid, 124 — § 5. Misselijkheid, 124 — § 6. Braken, 125 — § 7. Nekstijfheid, 126 — § 8. Reflexen, 126 — § 9. Sensibiliteit, 127 — § 10. Spiertonus en adynamie, 127 — § 11. Pathologische reflexen, 128 — § 12. Encephalitistekenen, 128.

VIERDE GEDEELTE — Reconvalescentie 129

§ 1. Klachten in de reconvalescentie, 129 — § 2. Rechûtes, 129.

VIJFDE GEDEELTE — Complicaties 130

§ 1. Karakterafwijkingen, 130 — § 2. Overige complicaties, 130.

blz.

HOOFDSTUK IV

Bewerking van eigen epidemiologische gegevens

EERSTE GEDEELTE — Inleiding en materiaaloverzicht 131

§ 1. Inleiding, 131 — § 2. Materiaaloverzicht, 133 — § 3. Verdeling van de ziektevormen, 133.

TWEEDE GEDEELTE — Besmettingsmechanica 133

§ 1. Incubatietijd, 133 — § 2. Besmettelijkheid gedurende het incubatiestadium, 135 — § 3. Omstandigheden tijdens de besmetting, 135 — § 4. Herkomst van de besmetting, 135 — § 5. Invloed van de sociabiliteit van het gezin, 137 — § 6. Verschillen in optreden bij autochthone- en importbevolking, 138 — § 7. Besmettingsformule voor de onderscheiden epidemie-perioden, 138.

DERDE GEDEELTE — Endogene factoren 140

§ 1. Verdeling naar het geslacht, 140 — § 2. Verdeling naar de leeftijd, 140 — § 3. Verdeling naar enkele constitutionele kenmerken, 141 — § 4. Relatie met het voorafgaan van acute ziekten, 141 — § 5. Relatie met niet-acute ziektebeelden, 142.

VIERDE GEDEELTE — Exogene factoren 144

§ 1. Invloed van besmetting in of buiten gezinsverband, 144 — § 2. Invloed van de maatschappelijke welstand, 144 — § 3. Invloed van de waterbeschaving, 144 — § 4. Invloed van de algemene hygiënische toestand, 145 — § 5. Invloed van de grootte van het gezin, 146 — § 6. Invloed van de woonruimte (kwantitatief), 147 — § 7. Invloed van stress-factoren, 148.

VIJFDE GEDEELTE — De epidemie in tijd, plaats en omvang . . . 148

§ 1. Eerste ziektegevallen reeds in 1954 in Nederland?, 148 — § 2. Seizoensbeloop in 1956, 150 — § 3. Verdeling van de ziektegevallen over de stadswijken, 153 — § 4. Morbiditeit in een geëxponeerde groep, 155 — § 5. Morbiditeit in de praktijk als geheel, 156.

HOOFDSTUK V

Beschouwingen

Inleiding, 157 — Naam, 157 — Definitie, 158 — Geschiedenis, 160 — Aetiologie, 161 — Voorkomen, 163 — Epidemiologie, 165 — Pathologische anatomie, 167 — Ziektevormen, 168 — Symptomen, 178 — Pathogenese, 181 — Diagnose, 184 — Differentiaal diagnose, 187 — Prognose en complicaties, 188 — Behandeling, 189 — Profylaxe, 189.

SAMENVATTING 191

SUMMARY 194

LITERATUURLIJST 197

HOOFDSTUK I

Eerste benadering van het ziektebeeld

Eerste gedeelte

Inleiding

§ 1. *Aanleiding tot het onderzoek*

Gedurende de maanden april en mei van het jaar 1956 kwamen in Vlaardingen in toenemende mate ziektebeelden voor, die een gevoel van onbevredigdheid wekten met betrekking tot de diagnose. Het ziektebeeld imponeerde aanvankelijk als een acute infectieziekte van kinderen. Kenmerkend was een exantheem dat in wisselende mate gepaard ging met faryngeale en gastro-enteritische verschijnselen. Bovendien vertoonden sommige kinderen verschijnselen van meningeale prikkeling. Later bleek, dat in de gezinnen waar dit ziektebeeld werd waargenomen, de volwassenen dikwijls soortgelijke ziekteverschijnselen vertoonden. In het algemeen echter ging het ziekzijn van de volwassenen niet vergezeld van een exantheem.

Toen in juni 1956 het aantal nieuwe gevallen nog toenam, werd besloten dit te melden aan de Inspecteur voor de Volksgezondheid in Zuid-Holland, door tussenkomst van het hoofd van de Geneeskundige- en Gezondheidsdienst te Vlaardingen. De Inspecteur gaf als zijn mening te kennen, dat ook dit ziektebeeld vermoedelijk behoorde tot een epidemie van abacteriële meningitis, waarvan uit verschillende plaatsen in ons land berichten waren binnengekomen. De verwekker zou een virustype zijn dat in ons land voor het eerst werd gekweekt in het begin van 1956 uit ziektemateriaal afkomstig van Roosendaal.

Door zijn bemiddeling werd contact gelegd met de Afdeling Medische Microbiologie van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde te Leiden. Al spoedig bleek, dat uit het door ons ingezonden ziektemateriaal een niet direct te identificeren virus kon worden geïsoleerd. Van alle nieuwe gevallen werden nu zoveel mogelijk klinische en epidemiologische gegevens verzameld. Hier wordt de bewerking van deze gegevens geboden.

§ 2. *Indeling*

Na de beschrijving van de methodiek bij het verzamelen en bewerken van de gegevens wordt in dit hoofdstuk een eerste benadering van het ziektebeeld nagestreefd door een voorlopige beschrijving van die ziekte-

gevallen van welke positieve bevindingen van het virologisch onderzoek beschikbaar waren.

Aangezien slechts bij een beperkt aantal patiënten virologisch onderzoek werd verricht, wordt vervolgens door een vergelijking van de uitkomsten van de virologisch bevestigde gevallen met die van het gehele materiaal aannemelijk gemaakt, dat de bewerkte gegevens betrekking hebben op hetzelfde ziektebeeld.

Een literatuuronderzoek kon niet voorafgaan aan deze studie. Voor juni 1956 konden wij geen literatuur over de ziekte vinden. Daarom wordt het resultaat van de op eigen gelegenheid ondernomen benadering van de ziekte eerst weergegeven. Nadien zijn er verschillende publicaties over verschenen. Het literatuuronderzoek wordt in hoofdstuk II geboden. Dit overzicht is zodanig opgesteld, dat de literatuurgegevens op eenvoudige wijze vergelijkbaar zijn met de resultaten van het eigen onderzoek. Deze laatste worden neergelegd in de hoofdstukken III (kliniek) en IV (epidemiologie). In hoofdstuk V wordt de ziekte van het literatuur- en het eigen onderzoek uit, systematisch aan een beschouwing onderworpen.

§ 3. *Doel van het onderzoek*

Doel van het onderzoek is een ziektebeeld te beschrijven, dat zich als een nieuwe ziekte-eenheid aandient; de geneeskundige beschrijving althans, voorzover die mogelijk is met de hulpmiddelen van de huisarts en de epidemiologische beschrijving, voorzover de epidemiologie van het ziektebeeld zich in de huisartsenpraktijk te Vlaardingen in het jaar 1956 manifesteerde.

Hiernaast heeft dit onderzoek als bijkomstig doel aan te tonen dat de huisarts in een bevoorrechte positie verkeert voor het verrichten van epidemiologisch onderzoek. Met name door het gebruik van epidemiologische gezinsstatussen is de huisarts in staat tot het beoefenen van microepidemiologie en tot de herkenning van formes frustes van epidemische ziekten.

Tweede gedeelte

Methodiek

§ 1. *Wijze van werken bij het verzamelen van de gegevens*

Alle gegevens hebben betrekking op patiënten behorende tot één huisartsenpraktijk.

Van medio juni tot eind december 1956 werden aantekeningen gemaakt van ieder verdacht geval ten huize van de patiënt. Geen enkele patiënt werd in een ziekenhuis opgenomen, zodat alle gegevens door ons zelf werden verzameld. In aanmerking dient genomen te worden, dat dit onderzoek

gebeurde terwijl de dagelijkse praktijk normaal doorging. Het onderzoek werd opgenomen in de routinewerkzaamheden. Dit had het voordeel dat wij voor het opsporen van nieuwe gevallen niet op een ander waren aangewezen. Daartegenover stonden velerlei bezwaren: het aantal visites per patiënt diende te worden gelimiteerd teneinde het dagelijks programma niet onuitvoerbaar te maken. Hetzelfde gold voor de tijd die per ziektegeval beschikbaar was. Gewoonlijk werd bij een eerste visite een half à drie vierde uur tijd besteed. Bij een herhalingsvisite 10 à 15 minuten. Het aantal visites liep uiteen van 2 bij de zeer lichte tot 10 bij de ernstige ziektegevallen. Veel tijd kostte het verzamelen van de epidemiologische gegevens. Met name het opsporen van contactpersonen was een tijdrovende bezigheid. Het onderzoek werd dan ook beperkt tot een anamnese en een kort algemeen onderzoek, inhoudende observatie van de algemene toestand, inspectie van de huid, de ogen, de neus- mond- en keelholte en (bij klachten) de trommelvliezen, percussie en auscultatie van de thorax en het abdomen en palpatie van de lymfklieren en de lever en milt, c.q. testikels. Aansluitend hieraan werd een eveneens kort neurologisch onderzoek verricht, waarbij werd gelet op nekstijfheid, het aanwezig zijn van het symptoom van Kernig en de reflexen werden nagegaan. Zelfs het uitvoeren van dit programma riep soms nog spanningen op, bijvoorbeeld wanneer een bevalling of een ernstig ziektegeval de aandacht voor een belangrijk deel van de dag opeiste.

Een belangrijke factor bij het onderzoek werd gevormd door wat men zou kunnen noemen de waarnemingssituatie waarin de huisarts verkeert. Enerzijds kan hij voortbouwen op een in hem gesteld vertrouwen, waardoor hij weinig weerstanden behoeft te overwinnen bij het verkrijgen van medewerking voor een door hem geprojecteerd onderzoek. Voorts zijn er tal van gegevens die hij reeds kent en die met name het opstellen van een epidemiologische status vereenvoudigen.

Ook zijn kwaliteit van algemeen-arts-zijn zal hem niet in de verleiding brengen een ziekte eenzijdig te bezien. Daartegenover staan anderzijds de bezwaren die de waarnemingssituatie in engere zin met zich brengt. In tegenstelling tot de gang van zaken in een ziekenhuis, waar de arts bij een of meer dagelijkse visites in de rustige omgeving van een ziekenzaal de gelegenheid heeft zijn bedlegerige patiënten te observeren, daarbij nog bijgestaan door een staf van assistenten, analysten en verplegend personeel, betreedt de huisarts de woning van een patiënt waar zijn eerste handeling is het scheppen van een sfeer die het opnemen van een anamnese mogelijk maakt en vervolgens de situatie te creëren die een onderzoek van de patiënt mogelijk maakt. Voor het volgen van het verdere ziektebeloop is hij aangewezen op mededelingen van de verzorger van de patiënt, die gewoonlijk niet is ingesteld op het verrichten van objectieve waarnemingen, en bepaalde routinehandelingen, zoals het meten van de temperatuur, om nog maar niet te spreken van het opnemen van de pols-

frequentie, in vele gevallen slechts met moeite volbrengt. Dit factorencomplex zal ongetwijfeld wel eens aanleiding hebben gegeven tot het ontgaan van belangrijke ziektesymptomen. Een enkele uren durend exantheem of een kortdurende nekstijfheid bijvoorbeeld, kon hierdoor aan de aandacht ontsnappen. Vandaar dat wij ook niet geaarzeld hebben een bepaald ziektebeeld bijvoorbeeld, dat getuige het gehele beloop overeenkwam met de meningitische vorm, maar waarbij geen nekstijfheid werd gevonden, deze toch als zodanig in te delen, indien het hoogtepunt van het ziektebeloop werd gemist.

Verder werden inlichtingen over ziekteverschijnselen bij huisgenoten ingewonnen. Epidemiologische gegevens werden per gezin bijeengebracht en genoteerd op een daartoe ontworpen epidemiologische gezinsstatus (zie § 1, eerste gedeelte, hoofdstuk IV).

De volgende aanvullende gegevens werden voorts verzameld

1. Temperatuurbeloop (bijgehouden door een van de oudere gezinsleden).
2. Leucocytengetal en bloeduitstrijk. In enkele gevallen ook bloedbezinkingssnelheid.
3. Uitstrijk uit keel en rectum voor virologisch onderzoek.

Het leucocytengetal werd bepaald door C. A. J. Ruys, arts. Deze verzorgde ook het afnemen van de bloeduitstrijk, evenals het inzamelen van ziektemateriaal bestemd voor virologisch onderzoek, en het overbrengen ervan naar het laboratorium van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde te Leiden. De bloeduitstrijk werd gedifferentieerd door analysten van het laboratorium van het Algemeen Ziekenhuis te Vlaardingen.

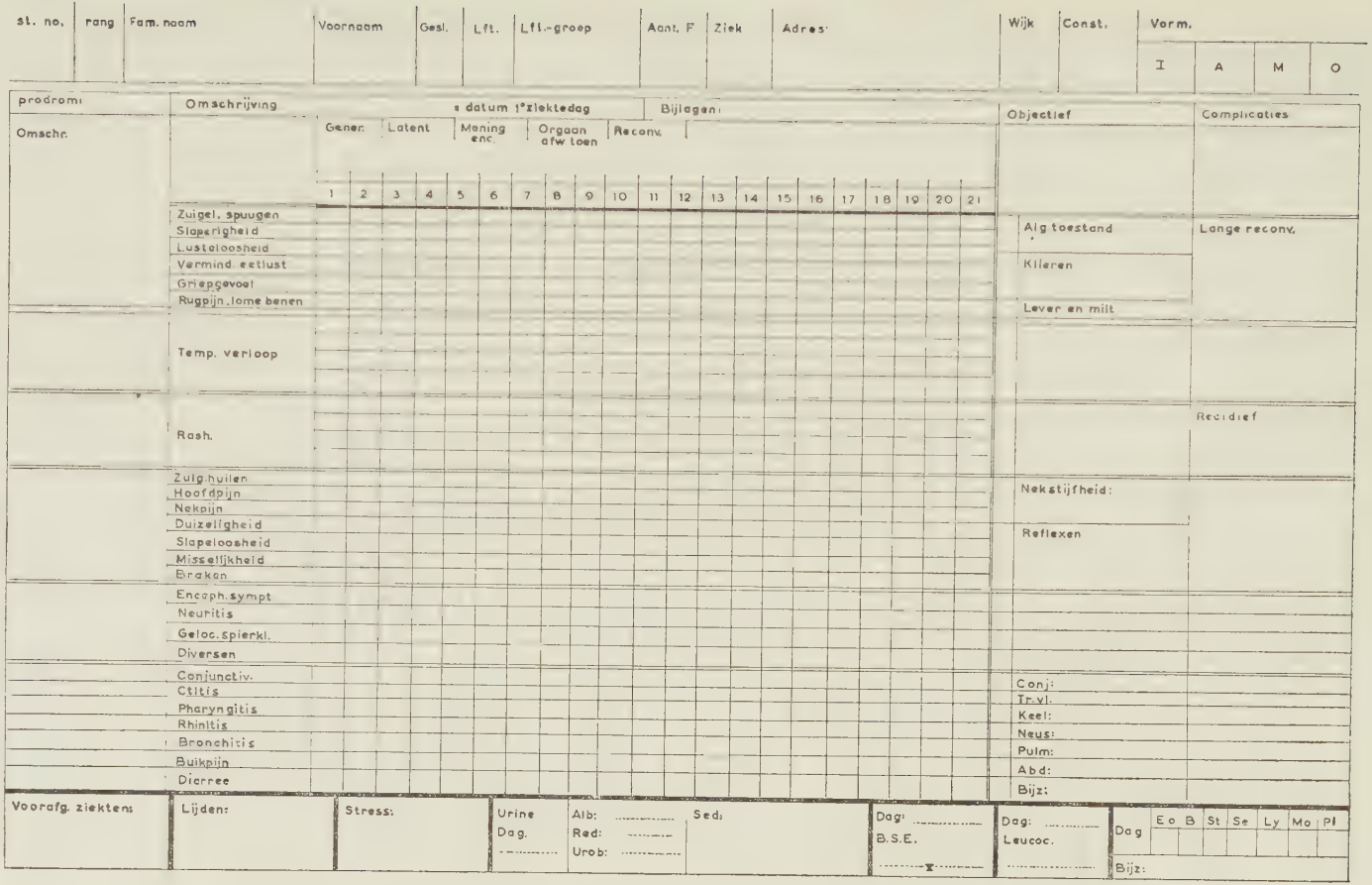
Het afnemen van zogenaamde gepaarde sera werd niet gedaan, mede door gebrek aan tijd. Evenmin werden complementbindingsproeven verricht.

Het zou van belang zijn geweest ook gegevens te verzamelen over de liquor cerebrospinalis. Aangezien het niet verantwoord werd geacht een liquorpunctie te verrichten uitsluitend voor wetenschappelijk onderzoek, werd hiervan afgezien. Behalve medisch-ethische bezwaren zijn aan een liquorpunctie in de huisartsenpraktijk ook praktische bezwaren verbonden. Zelden is in de eigen omgeving van een patiënt immers voldoende verpleeg-technische vaardigheid voorhanden om een patiënt de eerste vierentwintig uur na de ingreep te verzorgen.

Een van de ouders werd na enkele maanden opgeroepen voor het geven van ontbrekende inlichtingen.

§ 2. *Wijze van bewerking van de gegevens*

Voor de bewerking van de klinische gegevens werd een diagram ontworpen (zie figuur 1). Hierop werden aantekeningen uit de ziektegeschie-



Figuur 1. Ziektediagram.

denissen uniform overgebracht. Achtereenvolgens werden groepsgewijze samengevoegd:

1. de symptomen, te duiden als tekenen van algemeen ziekzijn. Voor iedere ziektedag waarop de in figuur 1 opgesomde klachten werden gemeld, werd een vakje ingevuld;
2. het temperatuurbeloop. Hierbij werd voor iedere graad Celsius of gedeelte daarvan, die de temperatuurcurve aangaf boven de 37° C. een vakje ingevuld;
3. het exantheem. De intensiteit hiervan werd gedurende het maken van de ziektegeschiedenis aan het ziekbed beoordeeld. Er werden vier graden onderscheiden: zeer licht, licht, intensief en zeer intensief. De in te vullen vakjes op de status volgens figuur 1 corresponderen hiermee;
4. de symptomen die in het algemeen bij de meningitisgevallen op de voorgrond traden;
5. de symptomen wijzende op plaatselijke aantasting van het zenuw- en spierstelsel;
6. de catarrale symptomen.

Dit diagram bood onvoldoende gelegenheid voor het weergeven van kwalitatieve bijzonderheden. De daarvoor in aanmerking komende ziekteaantekeningen werden daarom gecodificeerd, zoals nader is beschreven in § 1 van het eerste gedeelte van hoofdstuk III.

Voor de bewerking van de epidemiologische gegevens werden de reeds genoemde gezinsstatussen gebruikt. Deze waren voldoende overzichtelijk om direct te kunnen worden bewerkt.

Derde gedeelte

Eerste benadering van de ziekte

§ 1. *Inleiding*

Bij een beperkt aantal patiënten is virologisch onderzoek gedaan. Wanneer dit positief was, gedurende het floride stadium van de ziekte, zou kunnen worden aangenomen dat het gevonden virus in aetiologisch verband met het ziektebeeld kan worden gebracht.

Om nu een maatstaf te vinden waaraan het gehele materiaal voldoet dat in hoofdstuk III en IV verder wordt besproken, is als uitgangspunt genomen een aantal kenmerkende bijzonderheden van het ziektebeeld, zoals deze zijn af te leiden uit een analyse van de ziektegeschiedenissen van patiënten bij wie gedurende de ziekte telkens weer het zelfde virus werd gevonden. De ziektegeschiedenissen van gezinsleden die soortgelijke ziektebeelden toonden in dezelfde periode zullen eveneens worden gebruikt om een eerste indruk te verkrijgen. Dit is mede verantwoord door de herhaalde vaststelling gedurende de epidemie: niet alleen deze patiënt, maar het gezin als geheel is ziek.

In dit gedeelte zal eerst een kort verslag gegeven worden van de resultaten van het virologische onderzoek. Vervolgens worden een aantal geneeskundige en epidemiologische karakteristica afgeleid uit de ziektegeschiedenissen van bovengenoemde groep patiënten, welke dus gekenmerkt zijn door het vinden van een zelfde virussoort. Daarna zal een voorlopige definitie van het ziektebeeld worden opgesteld.

§ 2. *Resultaten van het virologische onderzoek*

Voor virologisch onderzoek werd een uitstrijk gemaakt uit de farynx en uit het rectum van patiënten die geacht werden te lijden aan het ziektebeeld in studie. Dit ziektemateriaal werd zoveel mogelijk afgenomen gedurende de eerste ziektedagen. Voor de uitstrijk werd gebruik gemaakt van een steriele gesteelde wat. Na het afnemen werd het materiaal meestal in een gewone ijskast bewaard en zodra er gelegenheid was, gebracht naar het virologisch laboratorium.

Het uitstrijkmateriaal werd daar na korter of langer verblijf in de diepvrieskast bij —20° C. geënt in een weefselkweek van apeniercellen (macacus cynomolgus).

Uit één patiënt werd poliomyelitis virus type I gekweekt. In alle overige virologisch positieve gevallen werd een virus geïsoleerd, dat wel een cytopathogeen effekt in de weefselcultuur veroorzaakte, doch dat niet werd geneutraliseerd door de typespecifieke poliomyelitis-immuunsera en dat, na directe besmetting met het van de patiënt afkomstige materiaal, niet pathogeen was voor zuigelingen-muizen. Op grond hiervan konden althans de virussen van de poliomyelitis-groep en van de Coxsackie-groep uitgesloten worden. Door de in weefselculturen uitgevoerde neutralisatieproeven met typespecifieke immuunsera, gericht tegen de diverse typen van de E.C.H.O. (enteric, cytopathogenic, human, orphan)- en van de adenovirusgroep werd het virus geïdentificeerd als type 9 van de E.C.H.O.groep.

Het ziektemateriaal werd afgenomen in de periode van 26 juni 1956 tot en met 16 juli 1956. Daarna werd het inzenden van nieuw materiaal gestaakt in verband met de grote toevloed van materiaal voor poliomyelitisonderzoek dat het laboratorium in die tijd te verwerken kreeg.

Van 27 patiënten uit 20 gezinnen werd virologisch onderzoek gedaan. Zie tabel 1.

§ 3. *Analyse van het virologisch onderzoek*

1. *Invloed van het verstrijken van de tijd tussen afname, inleveren en inzetten van het ziektemateriaal op de uitkomsten.*

Na het afnemen van de uitstrijken werden deze gewoonlijk in een ijskast bewaard. Enkele uitstrijken bleven een dag liggen bij kamertemperatuur. In het laboratorium werden zij direct geplaatst in de diepvrieskast bij —20° C. en daar bewaard tot de tijd waarop verdere bewerking plaats

TABEL 1 *Uitslagen virologisch onderzoek*

Patiënt	Geslacht	Leeftijd	Datum eerste ziekteversch.	Datum afname	Ziektedag	Aard van de uitstr.	Datum inleveren	Datum inzet weefselkweek	Uitslag
7-2	v	42	29/6	29/6	1	keel	29/6	17/8	pos *)
7-4	v	11	27/6	29/6	3	keel	29/6	12/7	pos
						faeces	29/6	12/7	pos
7-6	m	6	26/6	29/6	4	keel	29/6	17/7	neg
						faeces	29/6	17/7	neg
10-6	v	5	30/6	4/7	5	keel	4/7	17/7	neg
						faeces	4/7	17/7	neg
11-3	m	7 mnd	27/6	4/7	8	keel	4/7	17/7	neg
						faeces	4/7	17/7	neg
13-3	v	16	25/6	27/6	3	keel	27/6	28/7	pos
						faeces	27/6	28/7	neg
14-1	m	33	25/6	27/6	3	keel	29/6	12/7	pos
						faeces	29/6	12/7	pos
16-1	m	33	21/6	26/6	6	keel	27/6	29/6	neg
						faeces	27/6	29/6	neg
17-3	v	12	4/7	4/7	1	keel	4/7	9/11	neg
						faeces	4/7	9/11	neg
17-5	v	8	27/6	29/6	3				
						faeces	4/7	9/11	neg
24-10	m	1	3/7	5/7	3	keel	5/7	20/11	pos
						faeces	5/7	20/11	pos
27-3	m	16 mnd	5/7	6/7	2	keel	6/7	8/11	neg
						faeces	6/7	8/11	neg
28-2	v	30	29/6	6/7	8	keel	6/7	8/11	neg
28-3	m	1	1/7	6/7	6	keel	6/7	14/11	pos
						faeces	6/7	15/11	pos
30-6	v	5½ mnd	5/7	9/7	5	keel	10/7	9/11	neg
						faeces	10/7	9/11	neg
31-3	v	4	8/7	9/7	2	keel	10/7	14/11	pos
						faeces	10/7	15/11	pos
31-4	v	2½	4/7	9/7	6	keel	10/7	14/11	pos
						faeces	10/7	15/11	neg
32-5	m	4	16/6	5/7	20	keel	5/7	9/11	neg
						faeces	5/7	9/11	Polio I
35-3	v	11 weken	8/7	10/7	3				
						faeces	10/7	9/11	neg
38-4	m	1	7/7	10/7	4	keel	17/7	14/11	pos
						faeces	17/7	15/11	pos
39-4	m	1½	7/7	12/7	6	keel	12/7	9/11	neg
						faeces	12/7	9/11	neg
40-3	v	2½	1/7	4/7	4	keel	4/7	9/11	neg
						faeces	4/7	9/11	neg
40-4	v	3½ mnd	3/7	4/7	2	keel	4/7	9/11	neg
						faeces	4/7	9/11	neg
41-4	m	10 mnd	11/7	11/7	1	keel	11/7	14/11	pos
						faeces	11/7	14/11	neg
46-7	m	2	8/7	11/7	4				
						faeces	11/7	14/11	neg
47-1	m	34	11/7	16/7	6	keel	16/7	14/11	pos
						faeces	16/7	14/11	neg
47-3	m	4½	6/7	10/7	5	keel	10/7	14/11	pos

*) pos = E.C.H.O. type 9 virus.

vond. Uit tabel 2 blijkt, dat geen duidelijke invloed op het resultaat is waar te nemen van de tijd die is verstreken tussen het afnemen en het inleveren van het ziektemateriaal. Twee uitstrijken die het laboratorium pas na 7 dagen bereikten, bleken positief. Bij het transport werd geen gebruik gemaakt van ijsgekoeld verpakkingsmateriaal.

TABEL 2 *Invloed van tijdsverloop tussen afnemen en inleveren van uitstrijkmateriaal*

Aantal dagen	0	1	2	5	7
Keel pos.	8	2	1		1
Keel neg.	9	2			
Faeces pos.	3	1	1		1
Faeces neg.	13	3		1	

HENNESSEN [32] had meer succes bij het isoleren van het virus uit patiëntenmateriaal wanneer dit in ijs was getransporteerd dan wanneer dit langere tijd op kamertemperatuur was geweest.

Uit tabel 3 blijkt, dat de tijd van het bewaren van ziektemateriaal in de diepvrieskast geen invloed heeft op het resultaat. Er is althans geen verschil in het percentage geïsoleerde virusstammen tussen de uitstrijken die na enkele weken in de weefselkweek werden ingezet en die welke na enkele maanden in behandeling werden genomen.

TABEL 3 *Invloed van het tijdsverloop tussen inleveren en verwerking van uitstrijkmateriaal*

Aantal weken	< 1	2 à 3	4	7	4 à 5 maanden
Keel pos.		2	1	1	8
Keel neg.	1	3			7
Faeces pos.		2			5
Faeces neg.	1	3	1		11

2. *Overzicht van uitslagen*

In het geheel zijn 24 keeluitstrijken onderzocht. Hiervan zijn er 3 solitair en 21 in combinatie met een rectumuitstrijk gedaan. Uit de 3 solitaire uitstrijken werd 2 maal en uit de gecombineerde uitstrijken 10 maal E.C.H.O. type 9 virus gekweekt.

Het aantal rectumuitstrijken bedroeg eveneens 24, waarvan dus ook 3 niet in combinatie met een keeluitstrijk werden afgenomen. Uit de 3 solitaire rectumuitstrijken werd in geen enkel geval virus gekweekt. Uit de 21 overige werd 1 maal poliomyelitis-virus type I en 6 maal E.C.H.O. type 9 virus geïsoleerd.

Het E.C.H.O. type 9 virus werd uit de keel dus twee maal zo vaak gekweekt als uit het rectum.

Zoals aannemelijk gemaakt wordt in het vijfde gedeelte van dit hoofdstuk houdt het eenmalige aantreffen van het poliomyelitis-virus type I geen direct verband met het hier bestudeerde ziektebeeld. Hoewel coexistentie van poliomyelitis- Coxsackie- en E.C.H.O. virussen bij herhaling is beschreven kan genoemde vondst op toeval berusten. Ten aanzien van de co-existentie van poliomyelitis- en Coxsackie-virussen oordelen Rhodes en Van Rooyen [107] bovendien, dat het er niet naar uitziet dat er enige verandering optreedt in de pathologische processen bij patiënten die beide virussen herbergen.

Bij 12 van de 27 patiënten bij wie virusonderzoek werd verricht omdat zij verdacht werden te lijden aan een nog niet eerder ontmoet of herkend ziektebeeld, werd het virus dus gekweekt.

3. *Uitslagen bij gelijktijdig virusonderzoek van verschillende leden van één gezin.*

In de familie waarvan bij drie gezinsleden gelijktijdig uitstrijken werden gemaakt werd het virus geïsoleerd bij de moeder en één van de twee onderzochte kinderen. In de gezinnen waar telkens twee gezinsleden werden uitgestreken was het resultaat:

2 kinderen bij 2 gezinnen: beide negatief,
2 kinderen bij 1 gezin: beide positief,
1 ouder en 1 kind bij 2 gezinnen:
moeder negatief, kind positief en
vader positief, kind positief.

Werd dus in een gezin meer dan een gezinslid uitgestreken en werd bij een van hen het virus gekweekt dan was in 3 van de 4 gevallen bij het tweede (casu quo derde) gezinslid dit virus eveneens aantoonbaar. Van de 3 gevallen waarbij een van de ouders en één (casu quo 2) van de kinderen werden uitgestreken werd in 2 gevallen het virus bij beide aangetoond.

Deze gegevens wijzen in de richting van een gezinsinfectie, waarbij zowel de ouders als de kinderen met het virus waren besmet.

4. *Verdeling naar het geslacht*

Uit de 11 keeluitstrijken van vrouwelijke patiënten werd 5 maal het virus geïsoleerd. Van de 11 rectum-uitstrijken was dit 2 maal het geval. Bij de mannelijke patiënten werd uit 7 van de 13 keeluitstrijken en uit 4 van de 13 rectumuitstrijken het virus geïsoleerd.

Het aantal virologisch positieve patiënten blijkt dus over beide geslachten ongeveer gelijk verdeeld te zijn.

5. *Verdeling naar de leeftijd*

Een overzicht hiervan geeft tabel 4.

TABEL 4 *Uitslagen van virusonderzoek naar leeftijd*

Leeftijdsklassen	Aantal onderzochte patiënten	Virus geïsoleerd
< 1 jaar	5	1 ×
1— 5 „	11	6 ×
6—13 „	4	1 ×
14—20 „	1	1 ×
21—50 „	5	3 ×
> 50 „	0	—

In alle onderzochte leeftijdsklassen werd het virus aangetroffen. Er is geen aanwijsbaar verband tussen de leeftijd en het aantal positieve uitkomsten.

De jongste patiënt bij wie het virus geïsoleerd werd was 10 maanden; de oudste patiënt was 42 jaar.

6. *Verdeling naar de ziektedag waarop ziektemateriaal werd afgenomen.*

De uitkomsten, gerangschikt naar de dag waarop de patiënt voor het eerst ziekteverschijnselen vertoonde, zijn weergegeven in tabel 5.

TABEL 5 *Uitslagen van virusonderzoek naar ziektedag*

Ziektedag	Keeluitstrijk		Rectumuitstrijk	
	Totaal	Positief	Totaal	Positief
1	3	2	2	0
2	3	1	3	1
3	4	4	6	3
4	3	1	4	1
5	3	1	2	0
6	5	3	5	1
7	0	0	0	0
8	2	0	1	0
20	1	0	1	poliomyelitis Type I

Voor het E.C.H.O. type 9 virus blijkt dat de keeluitstrijk van de eerste 6 dagen een redelijke kans geeft op positieve uitslagen. In het materiaal is een optimum van positieve uitslagen zichtbaar bij de uitstrijken die werden afgenomen op de derde ziektedag. Dit geldt zowel voor de keel- als voor de rectumuitstrijken.

Uit tabel 5 blijkt verder, dat het virus in de keel aan te tonen was van de eerste tot en met de zesde ziektedag en in het rectum van de tweede tot en met de zesde ziektedag.

7. *Verdeling naar ernst van het ziek zijn.*

Zoals in het volgende zal worden beschreven is het ziektebeloop te onderscheiden in een inapparent, een abortief en een meningitisch ziektebeloop. Tabel 6 geeft de uitslagen van het virologische onderzoek weer bij de verschillende ziektevormen. Er bleek een duidelijke correlatie tussen de ernst van het ziek zijn en het aantal positieve uitslagen. Geen van de uitstrijken van patiënten met inapparent ziektebeloop was positief. Bij de patiënten met een abortief ziektebeloop werd een virus-isolatie-percentage van 30 verkregen. Bij de patiënten met meningitisch ziektebeloop bedroeg dit zelfs 63.

TABEL 6 *Uitslagen virologisch onderzoek naar ziektevorm*

	Positief		Negatief	
	keel	faeces	keel	faeces
Inapparente ziektevorm	0	0	3	4
Abortieve ziektevorm	4	2	5	9
Meningitische ziektevorm	8	4	3	4

8. *Geografische verdeling van de positieve gevallen over het praktijkrayon.*

Het praktijkrayon overschrijdt de gemeentegrenzen van Vlaardingen niet. De gemeente Vlaardingen werd ingedeeld in wijken, zoals weergegeven in figuur 25.

Tabel 7 geeft een overzicht van de geografische verdeling van de virologisch onderzochte patiënten over het praktijkrayon. Zoals blijkt werd in alle wijken het virus aangetroffen, waar dit op grond van de verhouding van het totaal aantal positieve gevallen tot het totaal aantal onderzochte patiënten te verwachten was.

§ 4. *Enkele epidemiologische bijzonderheden*

Voor deze eerste benadering van het ziektebeeld, met het doel te komen

TABEL 7 *Geografische verdeling van virologisch onderzochte patiënten over het praktijkrayon*

	Wijk	Aantal onderzochte patiënten	Aantal positieve gevallen
Na 1945 gebouwd Vl. Oost	II	0	
	III	1	
	IV	4	2
	V	5	3
	VI	6	4
	VII	0	
Bestaande bebouwing tot 1945	I	1	
	VIII	2	
	IX	0	
	X	1	
	XII	2	1
	XIII	1	
	XIV	2	1 + 1 maal polio
	XV	0	
Na 1945 gebouwd Vl. West	XI	2	1

tot een voorlopige definitie, zal uitsluitend gebruik gemaakt worden van gegevens afkomstig van gezinnen waarbij het virologische onderzoek een positief resultaat heeft opgeleverd. In aanmerking komen 12 ziektegeschiedenissen van patiënten bij wie het virus gedurende hun ziekte werd gevonden en 19 ziektegeschiedenissen van gezinsgenoten van deze 12 patiënten. Totaal dus 31 zieken, afkomstig uit 9 gezinnen, tezamen 45 gezinsleden tellende.

Voor alle gezinnen werd een contact buiten het gezin opgespoord. Uit tabel 8, waarin de *incubatietijden* en de *spreiding van de ziektegevallen* zijn weergegeven, blijkt het volgende:

a. De incubatietijd was gemiddeld $13^{8}/_{9}$ dag en loopt uiteen van 5 tot 17 dagen. Deze werd berekend voor de gezinsleden die niet langer dan één dag met de vermoedelijke contactpersoon in aanraking waren geweest.

b. Het gemiddelde aantal dagen tussen de dag waarop het eerste gezinslid ziek werd en de dag waarop de overige gezinsleden ziek werden die niet met de contactpersoon in aanraking waren geweest, bedroeg 10 dagen.

c. Men kan hieruit afleiden, dat *de besmettelijkheid* van een patiënt vóór de eerste ziektedag gemiddeld $13^{8}/_{9}$—10 = $3^{8}/_{9}$ dag zou zijn geweest.

TABEL 8 *Incubatietijd en spreiding van ziektegevallen waarbij E.C.H.O. 9 virus bij een of meer gezinsleden werd geïsoleerd*

Gezin No.	Aantal leden	Aantal zieken	Primaire gevallen besmet door contactpersoon				Secundaire gevallen geen contactpersoon buiten het gezin				Besmettingsduur in incubatie periode	Besmetting door gezinslid die zelf geen ziekteverschijnselen had			
			aantal	incubatietijd	gemiddeld	spreiding	aantal	aantal dgn na 1e zieke	gemiddeld	spreiding		aantal	Tijdsverloop	gemiddeld	spreiding
7	7	7	7	—	—	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—
13	4	3	3	—	—	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—
14	5	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3	15 18 18	17	4
24	10	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	7	7	—
28	3	3	2	12 14	13	3	1	10	10	—	13—10 = 3	—	—	—	—
31	4	4	2	—	—	4	2	15 18	16.5	4	—	—	—	—	—
38	4	4	4	5-14 15-17	12¾	13	0	—	—	—	—	—	—	—	—
41	4	2	1	17	17	—	1	7	7	—	17—7 = 10	—	—	—	—
47	4	4	2	15 16	15,5	2	2	4 6	5	3	15.5—5 = 10.5	—	—	—	—

d. De spreiding was klein. Voor de primaire gevallen bedroeg deze

2 dagen in	2 gevallen	meestal dus 4 dagen
3 dagen in	2 gevallen	
4 dagen in	12 gevallen	
13 dagen in	4 gevallen	

Voor de secundaire gevallen was dit:

3 dagen in	2 gevallen	meestal 4 dagen
4 dagen in	5 gevallen	

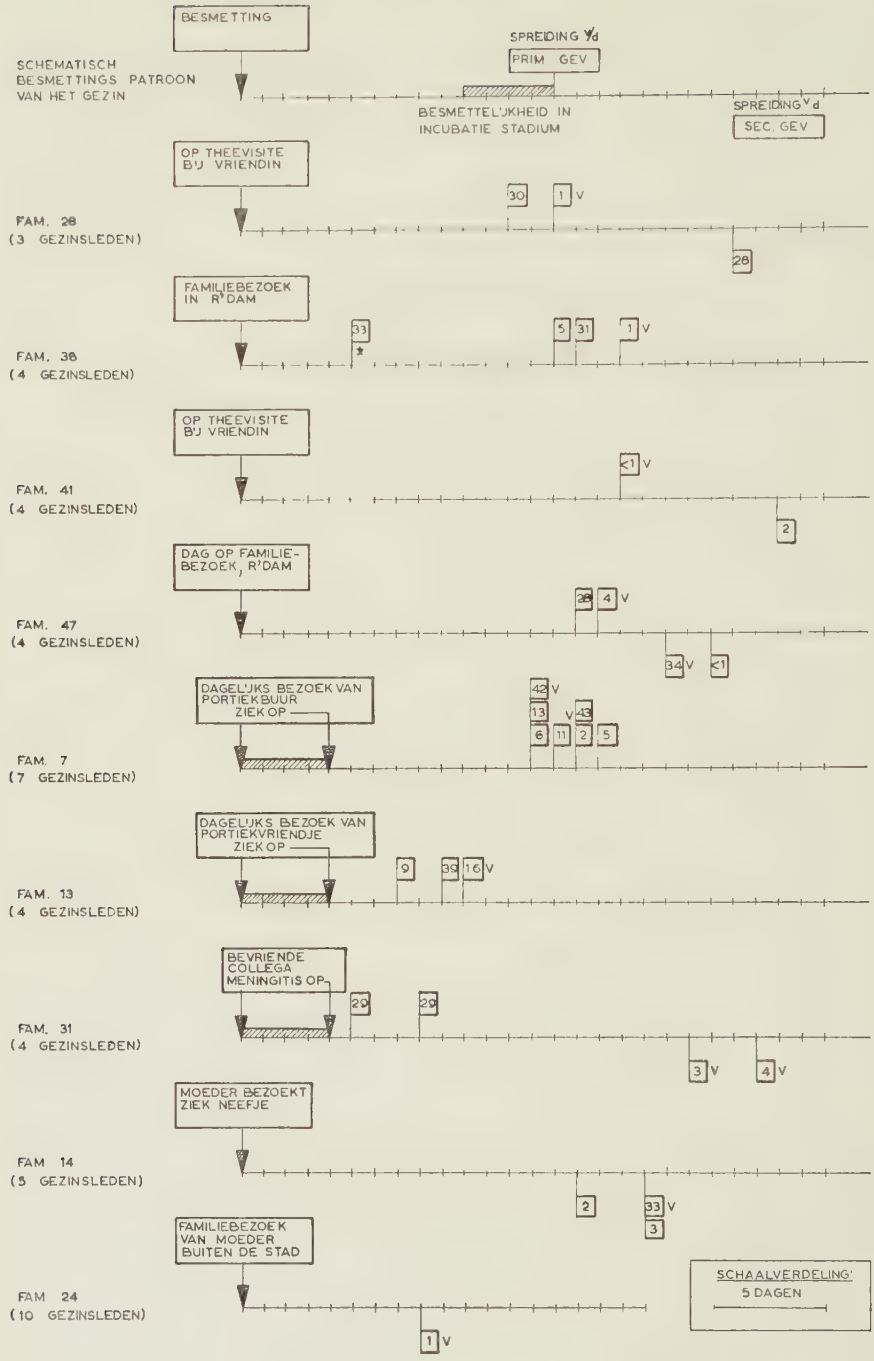
De gemiddelde spreiding van alle gevallen is ± 4 dagen. In beeld gebracht is het resultaat als in figuur 2.

Bij het bestuderen van de volgorde waarin de gezinsleden ziek werden bleek, dat eerst die gezinsleden ziekteverschijnselen vertoonden die met de vermoedelijke contactpersoon in aanraking waren geweest. In twee van de negen gevallen echter kon geen contactpersoon worden opgespoord. Wel was de gang van de besmetting af te leiden door aan te nemen dat een van de andere gezinsleden, voor wie wel een contact kon worden aangewezen, de ziekte latent had doorgemaakt of als virus-drager had gefungeerd. In figuur 2 is een overzicht gegeven van het besmettingsverloop van de hier bestudeerde gezinnen.

Men zou kunnen spreken van een *besmettingspatroon* op grond van de telkens terugkerende volgorde van primair- (dit is met de contact-persoon in aanraking geweest zijnde), en secundair-zieken.

Bij figuur 2 is het volgende nog op te merken. Het besmettingsverloop van familie 28 komt overeen met het hierboven berekende gemiddelde. Van familie 38 wijkt een van de gezinsleden sterk af wat de gemiddelde incubatietijd betreft. Dit was een ziektegeval dat licht verliep. De bijzonderheden moesten retrospectief worden verkregen. In de tijd kon patiënt zijn ziektegeval niet precies aangeven. Het besmettingsverloop van familie 41 is weer in overeenstemming met het gemiddelde. De secundaire gevallen van familie 47 liggen dicht bij de primaire gevallen. Dit kan een gevolg zijn van een korte incubatietijd van de secundaire gevallen, van een langdurige besmettelijkheid van een of beide primaire gevallen in het incubatiestadium, of van een andere gemeenschappelijke besmettingsbron.

Alle zeven gezinsleden van familie 7 worden in een periode van 4 dagen ziek, nadat zij tot 9 dagen voor het eerste ziektegeval regelmatig verkeerd hadden met de contactpersoon. In figuur 2 is tussen de pijlen de gemiddelde besmettingsduur in het incubatiestadium aangegeven. Voor de familie 13 geldt mutatis mutandis hetzelfde als voor de secundaire ziektegevallen van familie 47. Ook voor de primaire ziektegevallen van familie 31 kan dit gezegd worden. Voor de secundaire gevallen van familie 31 moet een lange incubatietijd worden aangenomen, indien althans de primaire ziektegevallen verwekt zijn geweest door het E.C.H.O. type 9 virus. Zowel de



Figuur 2. Overzicht van het besmettingsverloop in gezinnen.
Cijfers geven de leeftijd weer.
Een V naast de aanduiding van de eerste ziektedag duidt op de patiënten bij wie E.C.H.O. virus type 9 werd geïsoleerd.

symptomatologie als de epidemiologie geven steun aan de opvatting dat dit waarschijnlijk het geval is geweest. De ziektegevallen van familie 14 kunnen epidemiologisch worden verklaard door aan te nemen dat het met de contactpersoon in aanraking geweest zijnde gezinslid als vector voor het virus heeft gediend, of door te veronderstellen dat deze een latente infectie heeft doorgemaakt. Hetzelfde geldt voor familie 24. Gezien het korte tijdsverloop is de mogelijkheid dat de moeder als vector voor het virus heeft gefungeerd iets groter.

Bij het opsporen van contactpersonen kan het besmettingspatroon van een gezin omgekeerd ook dienen als hulpmiddel voor het aanwijzen van contacten. Indien de secundaire en primaire ziektegevallen in de tijd duidelijk gescheiden zijn moet het contact hebben plaats gehad met de primaire gevallen. Dit zal in het algemeen bij een gelegenheid zijn geweest, die zich voordeed buiten de woning van het gezin. Indien alle ziektegevallen zich in een korte tijd voordoen kan men besluiten dat het contact òf heeft plaats gehad met iemand die verkeerd heeft in de woning van het gezin, òf dat een van de niet-zieke gezinsleden de besmetting als virusdrager heeft overgebracht.

De ziektegevallen met en zonder virologisch onderzoek passen in het besmettingspatroon van het gezin. De spreiding was klein: 14 van de 19 gevallen die de laatste categorie telt, zijn niet verder verspreid dan 3 dagen voor (casu quo 2 dagen na) een ziektegeval uit de categorie waarbij het virologisch onderzoek positief was (zie figuur 2). Van de overblijvende 5 gevallen kunnen er 2 ongedwongen verklaard worden als secundaire gevallen in overeenstemming met het gemiddelde besmettingspatroon. De 3 resterende gevallen zijn hiervoor reeds afzonderlijk ter sprake gebracht (familie 38 en familie 31).

Voor verdere analyse kunnen de ziektegeschiedenissen van alle 31 patiënten worden benut. In dit materiaal kunnen ziekten zijn geslopen die niet bij het ziektebeeld in studie behoren. Dit zal evenwel, gezien de bovenstaande feiten, tot de uitzonderingen behoren. De ziekte-karakteristica zullen er eventueel niet in ernstige mate door vertroebeld worden.

Voor de 9 hier besproken gezinnen was de *besmettingsindex* 31 : 45 = ± 69%. Hierbij moet worden aangetekend, dat er zorgvuldige navraag is gedaan ook naar kortdurende en weinig hinderlijke ziekteverschijnselen. Bovendien had deze informatie plaats tijdens de visites aan een patiënt met verdachte ziekteverschijnselen, zodat, indien er meer gezinsleden ziekteverschijnselen hadden vertoond, dit niet lang geleden kon zijn geweest.

Daar komt nog bij, dat de patiënten op de hoogte waren van dit onderzoek en hun medewerking gevraagd was secundaire ziektegevallen te melden, ook al was naar hun mening voor de behandeling het bezoek van de huisarts niet nodig.

Tabel 9 geeft een overzicht van de *verdeling der ziektegevallen naar geslacht en leeftijd.*

TABEL 9 *Leeftijd- en geslachtsverdeling der ziektegevallen in gezinnen waarin het virologische onderzoek positief was*

Leeftijd →	> 21		14—20		6—13					1—5					< 1	
Fam. no.	vader	moeder	m	v	m			v		m		v			m	v
7	43 +	42 +			13 +	10 +	6 +	11 +		2 +						
13	41 —	39 +		16 +				9 +								
14	33 +	35 —										3 +	2 +	1 —		
24	41 —	34 —	16 —		13 —	7 —	6 —	11 —	10 —	3 —	1 +					
28	28 +	30 +								1 +						
31	29 +	29 +										4 +	3 +			
38	33 +	31 +										5 +	1 +			
41	28 —	23 —								2 +					10/12 +	
47	34 +	28 +								4 +						8/12 +
Totaal	18		2		10					13					2	
Ziek	12		1		5					11					2	
Totaal m./vr.	9	9	1	1	6			4		9		4			1	1
Ziek m./vr.	6	6	0	1	3			2		8		3			1	1

\+ = ziek
— = niet ziek

Alle leeftijdsgroepen vertoonden ziekteverschijnselen. De besmettingsindex van de leeftijdsgroepen lijkt tot het 21e jaar geleidelijk af te nemen tot 50%. Boven het 21e jaar lijkt de besmettingsindex weer ongeveer gelijk aan die van het geheel (± 69%).

De verdeling over de geslachten is nagenoeg evenredig. De verhouding van het totaal aantal mannelijke en vrouwelijke gezinsleden tot die van het aantal mannelijke en vrouwelijke patiënten is 23 : 15 en 22 : 16.

§ 5. *Enkele ziekte-karakteristica*

Bij het bestuderen van het *temperatuurbeloop* van de 31 ziektegevallen viel het op dat verschillende typen te onderscheiden waren:

a. curven met meer dan 2 koortstoppen, (polyfasisch temperatuurbeloop);
b. curven met 2 koortstoppen (difasisch temperatuurbeloop);
c. curven met één koortstop (monofasisch temperatuurbeloop);
d. geen temperatuurverhoging.

De verdeling van de 31 ziektegevallen naar deze typen gaf het resultaat als weergegeven in tabel 10.

Verdeeld over de leeftijdsgroepen is er geen uitgesproken voorkeur voor een bepaalde temperatuurvorm bij een van de leeftijdsgroepen op te merken.

TABEL 10 *Verdeling van temperatuurvormen en voorkomen van exantheem over leeftijdsgroepen*

	< 1	1—5	6—12	13—20	> 21
Geen koorts	1	2			7
Exantheem bij	1	2			0
Monofasisch	1	5	3	1	2
Exantheem bij	1	5	2	1	0
Difasisch		3	1	1	1
Exantheem bij		3	1	0	0
Polyfasisch		1			2
Exantheem bij		1			0

Een dermatologische beschrijving van *het exantheem* wordt gegeven in hoofdstuk III.

Van de 31 patiënten toonden 17 patiënten een exantheem. Reeds in

deze beperkte groep bleek er een duidelijke relatie te bestaan tussen het exantheem en de leeftijd (zie tabel 11).

TABEL 11 *Verband tussen leeftijd en het voorkomen van een exantheem*

Leeftijdsgroep	Totaal aantal patiënten	Aantal patiënten met exantheem
21—50	12	0
13—20	2	1
6—12	4	3
1— 5	11	11
< 1	2	2

Bij geen enkele volwassene van de hier besproken groep werd een exantheem waargenomen. Wanneer rekening gehouden wordt met de relatie van het exantheem met de leeftijdsgroepen, is bij alle vormen van temperatuurbeloop een exantheem in ongeveer gelijke frekwentie ontstaan.

Wanneer de relatie van het temperatuurbeloop met het exantheem werd nagegaan voor de vier verschillende temperatuurvormen, bleek het hoogtepunt van het exantheem juist te vallen korte tijd na het bereiken van de hoogste koortstop.

Voorts bleek de intensiteit van het exantheem toe te nemen van de categorie patiënten zonder temperatuurverhoging tot de categorie patiënten met een polyfasisch temperatuurbeloop.

Betreffende de overige ziekteverschijnselen bleek het volgende:

1. Het vegetatieve syndroom correleerde met het temperatuurbeloop in alle gevallen. Aan de temperatuurverhoging was in de meeste gevallen al een periode van twee à drie dagen vooraf gegaan waarin een storing van het algemeen welbevinden manifest was.
   De duur en de ernst der klachten nam toe van de categorie patiënten zonder temperatuurverhoging tot die van patiënten met een polyfasisch temperatuurbeloop.
2. Nekstijfheid werd geconstateerd bij patiënten met difasisch, en met polyfasisch temperatuurbeloop, in alle gevallen gedurende de tweede temperatuurtop.
3. De klachten over duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid en braken bereikten hun hoogtepunt in de categorieën patiënten met di- en polyfasisch temperatuurbeloop gedurende de tweede koortstop.
   In de categorie patiënten met monofasisch temperatuurbeloop werd het hoogtepunt gelijktijdig bereikt met het begin van de temperatuurstijging.
   In de categorie patiënten zonder temperatuurverhoging viel het hoogtepunt ervan samen met dat van het vegetatieve syndroom.

4. Myalgieën werden in hoofdzaak waargenomen bij de categorie patiënten met polyfasisch temperatuurbeloop, en wel na de tweede temperatuurtop. Dit laatste gold eveneens voor de myalgieën bij difasisch temperatuurbeloop.
5. In alle categorieën patiënten waren het de catarrale syndromen die het eerst manifest werden van alle symptomen. Het hoogtepunt hiervan viel samen met het hoogtepunt van de overige ziekteverschijnselen.

Voor alle symptoomgroepen was dus in de ziektegeschiedenissen een zelfde reeks aanwijsbaar welke een geleidelijke overgang toonde van aanduidingen van besmet zijn tot een ziektebeeld met meningitis.

Het ligt voor de hand de reeds vermelde, door het temperatuurbeloop gekarakteriseerde vormen te onderscheiden. Andere criteria voor het onderscheiden van ziektevormen zijn:

1. De duur van het ziekzijn.
2. De ziektedag, waarop het exantheem de maximum intensiteit bereikt.
3. De ziektedag, waarop het hoogtepunt van de ziektesymptomen wordt bereikt.
4. Het voorkomen van nekstijfheid.

§ 6. *Ziektevormen*

In navolging van de onderscheiding van de ziektevormen van poliomyelitis door Fanconi [108], die een inapparente, een abortieve, een meningitische en een paralytische vorm onderscheidt, zouden wij op overeenkomstige wijze voor dit ziektebeeld vier vormen kunnen onderscheiden: een inapparente vorm, een abortieve vorm, een meningitische vorm en nog een vierde vorm. De benaming van de vierde vorm kan niet identiek zijn aan die van poliomyelitis. Weliswaar werd bij een van de drie patiënten met polyfasisch ziektebeloop een enkele dagen durende paralyse van het linkerbeen geconstateerd. Echter werd geen zekerheid verkregen dat deze van neurogene oorsprong was. Aangezien deze paralyse vergezeld ging van plaatselijke myalgieën, welke zoals in hoofdstuk III wordt vermeld herhaaldelijk werden geobserveerd, zou de vierde vorm de meningo-myalgische vorm genoemd kunnen worden.

Op ongedwongen wijze zijn de ziektebeelden in deze vormen in te delen:

1. de inapparente vorm wordt gekenmerkt door een subjectief ziek-zijn van 1 dag. Er is geen temperatuurverhoging. Een weinig intensief exantheem kan deze dag beginnen. Nekstijfheid is niet aanwezig. Wel soms hoofdpijn, duizeligheid en misselijkheid. In de dagen ervoor en de weken erna kunnen weinig hinderlijke catarrale verschijnselen optreden.

2. de abortieve vorm wordt gekenmerkt door een subjectief ziek-zijn van 2 tot 5 dagen. De temperatuurverhoging heeft een monofasisch karakter en bereikt op de eerste dag gewoonlijk al het maximum. Het exantheem is op de 3e à 4e ziektedag het meest intensief. Nekstijfheid is niet aanwezig. Wel hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid en braken. Evenals bij de inapparente ziektevorm gaan catarrale verschijnselen gepaard met het ziek-zijn.
3. de meningitische vorm wordt gekenmerkt door een subjectief ziek-zijn van 4 dagen tot 2 à 3 weken. De temperatuurverhoging is overwegend di- of polyfasisch. Toppen worden bereikt op de 1e en 4e à 5e dag. Het exantheem bereikt het hoogtepunt op de 4e à 6e dag. Nekstijfheid kan worden waargenomen tijdens de tweede koortstop. De catarrale verschijnselen zijn meer uitgesproken dan bij de voorgaande ziektevormen en bereiken tijdens de tweede koortstop een hoogtepunt.
4. de meningo-myalgische vorm wordt gekenmerkt door een overwegend meningitisch ziektebeloop en plaatselijke myalgieën, welker genese in het midden gelaten wordt.

De gegeven indeling wijkt af van die welke wij elders gepubliceerd hebben (Bos [70]). Gezien de algemene aanvaarding van de indeling van Fanconi voor de poliomyelitis-vormen, meenden wij er goed aan te doen geen aanleiding te geven tot begripsverwarring door overeenkomstige vormen van een verwant ziektebeeld anders te benoemen.

Hoewel de aanduiding inapparent voor een ziektevorm de suggestie wekt dat de ziekte zonder verschijnselen verloopt, hetgeen niet het geval was, werd deze aanduiding gehandhaafd, omdat zich een ziektevorm aftekende die duidelijk was te onderscheiden van de abortieve vorm. De verschijnselen waren veelal met moeite op te sporen en slechts duidelijk in een epidemiologische samenhang. In deze zin worde de term inapparent dan ook begrepen.

§ 7. *Voorlopige definitie*

Voor de kritische beoordeling van het verzamelde materiaal was een voorlopige definitie nodig. Deze kan aldus gesteld worden: het betreft een acute infectieziekte, gekenmerkt door een exantheem bij jongeren en door het relatief veelvuldig optreden van meningitische verschijnselen. De ziekte kan zich op verschillende wijzen manifesteren: als een zonder koorts gepaard gaande, zeer kort durende catarre, als een enkele dagen durende, met monofasisch temperatuurbeloop gepaard gaande zomergriep, en als een abacteriële meningitis met een overwegend di- of polyfasisch temperatuurbeloop.

In de gegeven epidemiologische situatie bestond er een hoge besmettingsindex van de gezinsleden. De incubatietijd werd voorlopig bepaald op ongeveer 14 dagen.

Vierde gedeelte

Materiaaloverzicht

In de periode van medio juni tot en met december 1956 werden gegevens verzameld van 564 gezinnen waarin de verdachte ziektegevallen zich voordeden. De ziektegevallen in deze gezinnen werden beoordeeld in het licht van de in § 7 van het derde gedeelte van dit hoofdstuk opgestelde voorlopige definitie. Bovendien werd nagegaan of de ziektegevallen epidemiologisch in overeenstemming waren met de gevonden epidemiologische kenmerken van de onderzochte groep. Deze selectie leverde 230 gezinsinfecties op die voldeden aan de genoemde maatstaven. De combinatie van de klinische en epidemiologische kenmerken was bepalend bij de selectie. Vanzelfsprekend was het voorkomen van een exantheem een belangrijke aanwijzing. Aangezien dit, zoals is gebleken, alleen bij kinderen een houvast bood, was het moeilijk de diagnose te stellen in gezinnen zonder kinderen. Alleen het voorkomen van een ernstig ziektegeval gepaard gaande met meningitis of een uitgesproken besmettingssamenhang bleef dan over als middel om de diagnose met een zekere mate van waarschijnlijkheid te stellen.

De bewerking van alle gegevens bleek meer tijd te vergen dan beschikbaar was. Uit de 230 voor bewerking in aanmerking komende gezinsinfecties werden willekeurig de gegevens van 91 gezinnen genomen. De gegevens van de 9 gezinnen waarvan bij een of meer gezinsleden E.C.H.O. type 9 virus werd geïsoleerd werden hierbij gevoegd, zodat het in de hoofdstukken III en IV beschreven onderzoek betrekking heeft op totaal 100 gezinnen waarin de ziekte is voorgekomen.

Dat de keuze uit het materiaal een willekeurige is geweest, blijkt uit de seizoensverdeling, zoals deze in § 2 van het vijfde gedeelte van hoofdstuk IV is beschreven. Er werden drie toppen waargenomen. De seizoenscurve van de groep van 100 loopt parallel aan die van het gehele materiaal van de 230 gezinnen.

Vijfde gedeelte

Homogeniteit van het materiaal

§ 1. *Inleiding*

Naar twee kanten zal in dit gedeelte aannemelijk gemaakt moeten worden dat het onderzoek inderdaad betrekking had op één aetiologische ziekte-eenheid. Enerzijds werd echter bij het aetiologische onderzoek eenmaal poliomyelitis-virus geïsoleerd en het E.C.H.O. type 9 virus bij 12 patiënten. Anderzijds dient nog aangetoond te worden dat de in het vierde gedeelte van dit hoofdstuk genoemde selectie juist is geweest. In de volgende paragraaf zal eerst afgerekend worden met deze poliomyelitis-stam.

Vervolgens zal het onderzoekmateriaal vergeleken worden met het uitgangsmateriaal. Voor deze screening komen in aanmerking:

1. de incubatietijd,
2. de besmettingsindex,
3. de morbiditeit per leeftijdsgroep,
4. de symptomenfrekwentie,
5. enkele karakteristica van de temperatuur,
6. enkele karakteristica van het exantheem.

§ 2. *Poliomyelitis-stam. Epidemische verheffing van poliomyelitis te Vlaardingen in 1956*

Gelijktijdig met deze epidemie was er in Vlaardingen in 1956 sprake van een epidemische verheffing van poliomyelitis anterior acuta. In de jaren 1953, 1954 en 1955 zijn er geen gevallen van poliomyelitis bij de gemeentelijke overheid aangegeven. *) In 1956 zijn 14 gevallen aangegeven. De verdeling over het jaar toonde een top in september.

Alle patiënten werden opgenomen in een ziekenhuis. De leeftijdsverdeling van deze 14 gevallen was:

2	patiënten	van	1	jaar
3	„	„	2	„
2	„	„	3	„
2	„	„	4	„
1	patiënt	„	12	„
4	patiënten	„	27 tot 36	jaar.

Naar de aard konden worden onderscheiden:

3	gevallen met ademhalingsverlammingen;
11	gevallen met verlammingen;
1	geval zonder verlammingen;
2	gevallen niet bekend.

(In de laatste opgave zijn mede betrokken 3 gevallen die werden aangegeven in de naburige gemeente Maassluis.)

Het aantal inapparente, abortieve en meningitische vormen van poliomyelitis moet dus vele malen groter zijn geweest.

Tegen deze achtergrond gezien is het denkbaar dat bij toeval ook een poliomyelitis-stam gekweekt kon worden uit materiaal afkomstig van patiënten die werden uitgestreken omdat zij ziekteverschijnselen vertoonden die deden denken aan het hier bestudeerde ziektebeeld.

Dat hier inderdaad vermoedelijk sprake is van een bijkomstige vondst blijkt uit het besmettingspatroon van het gezin. Van de 7 gezinsleden wer-

*) De gegevens over het voorkomen van poliomyelitis te Vlaardingen zijn verstrekt door Dr. C. J. Storm, arts, directeur der Gemeentelijke Geneeskundige- en Gezondheidsdienst te Vlaardingen.

den in de periode van 12 juli tot 15 juli 4 gezinsleden ziek. De moeder kreeg op 15 juli heftige hoofdpijn en klaagde over een „scherpe keel". De volgende dag had zij wat rode pukkeltjes op de armen. Op 18 juli moest zij gaan liggen wegens de hoofdpijn en de moeheid in de benen. Zij hield hierna nog 14 dagen nekpijn. Een van de kinderen was ziek gedurende een dag met verschijnselen van misselijkheid, hoofdpijn en buikpijn. De twee andere kinderen hadden een typisch exantheem dat bij beiden op 12 juli begon.

Blijkbaar zijn dit secundaire ziektegevallen, passende bij het hier bestudeerde ziektebeeld. Er kwam geen contactpersoon in aanmerking buiten het gezin. Een van de gezinsleden moest dus de besmetting hebben overgebracht. Inderdaad zijn twee gezinsleden voor 12 juli ziek geweest: de vader en de patiënt bij wie het poliomyelitis-virus werd gekweekt. De vader werd ziek op 23 juni met allerheftigste hoofdpijn, die aanhield tot 26 juni. Het is, de gevonden incubatietijd in aanmerking genomen, waarschijnlijker dat hij het primaire ziektegeval in de familie was, dan zijn zoon, die reeds op 16 juni ziek werd. Ook waren de ziekteverschijnselen van deze jongen van 4 jaar niet in overeenstemming met het in dit gedeelte geanalyseerde ziektebeeld; evenmin trouwens met het beeld van een ernstige poliomyelitisvorm. Hij kreeg op 16 juni een loopneus en begon te hoesten. Onafhankelijk daarvan braakte hij veel. Diarree had hij niet. Wel klaagde hij over keelpijn. Hij had geen koorts. Van 26 juni tot 7 juli werd hij binnen gehouden. Ook in deze periode maakte hij geen zieke indruk. Alleen het hoesten bleef bestaan. De keel- en rectum-uitstrijk werd afgenomen op 5 juli. Op 12 juli had hij alleen nog hoestbuien na het eten. Een exantheem is bij hem niet waargenomen in de periode van 26 juni tot 28 juli, gedurende welke dit gezin werd geobserveerd.

Samenvattend kan besloten worden tot de veronderstelling dat waarschijnlijk het poliomyelitis-virus type I én het E.C.H.O. type 9 virus verantwoordelijk zijn geweest voor de ziekten in dit gezin.

§ 3. *Vergelijking van onderzoekingsmateriaal met uitgangsmateriaal*

Met uitgangsmateriaal wordt bedoeld de gegevens betrekking hebbende op patiënten uit de gezinnen waarbij het E.C.H.O. type 9 virus werd aangetoond, terwijl onderzoekingsmateriaal doelt op de geselecteerde en in de hoofdstukken III en IV verder bewerkte gegevens van 100 gezinnen.

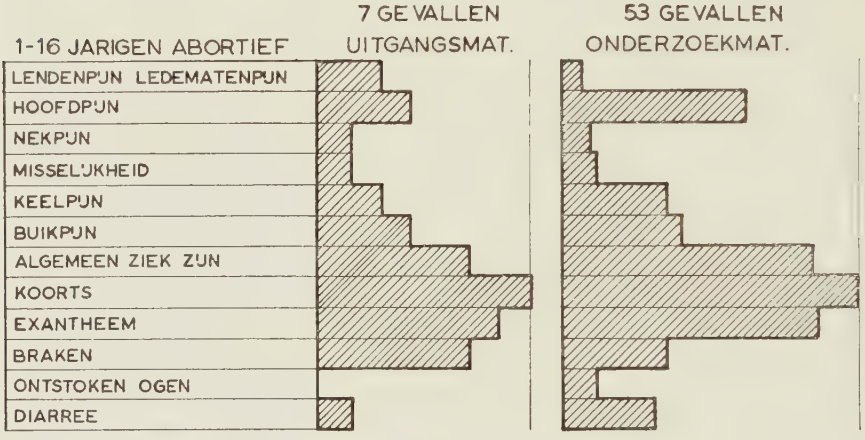
De incubatietijd van de primaire gevallen in het uitgangsmateriaal was gemiddeld $13^{8}/_{9}$ dag (5—17 dagen), berekend over 9 gevallen. In het onderzoekingsmateriaal bedroeg deze gemiddeld $12\frac{1}{2}$ dag (5 tot 19 dagen), berekend over 24 gevallen (zie § 1, tweede gedeelte, hoofdstuk IV).

De besmettingsindex van het uitgangsmateriaal bedroeg 69%; die van het onderzoekingsmateriaal 62% (zie §4, vijfde gedeelte, hoofdstuk IV).

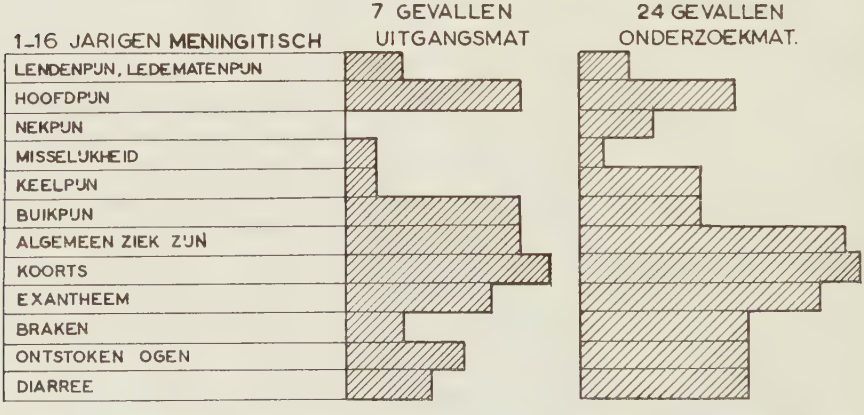
De morbiditeit per leeftijdsgroep bedroeg voor het uitgangs- en onderzoekingsmateriaal:

voor de <1 jarigen: 2 van de 2, resp. 81%,
voor de 1— 5 jarigen: 11 van de 13, resp. 88%,
voor de 6—15 jarigen: 5 van de 10, resp. 62%,
voor de 16—29 jarigen: 5 van de 8, resp. 52%,
voor de 30—49 jarigen: 7 van de 12, resp. 48%.

De symptoomfrekwentie, zoals deze in § 1 van hoofdstuk III is geanalyseerd, bleek afhankelijk van de leeftijd en de ziektevorm. Daarom kon deze bij dit vergelijkende onderzoek slechts worden gedaan voor de groep 1—16 jarigen met een abortief en meningitisch ziektebeloop, die wat het uitgangsmateriaal betreft een voldoende aantal patiënten telde. Het resultaat is weergegeven in de figuren 3 en 4.



Figuur 3. Frequentie-analyse van symptomen voor uitgangs- en onderzoekmateriaal. (Abortief ziektebeloop.)



Figuur 4. Frequentie-analyse van symptomen voor uitgangs- en onderzoekmateriaal. (Meningistisch ziektebeloop.)

De verhouding van het aantal patiënten met respectievelijk di-, en polyfasisch *temperatuurbeloop* was in het uitgangsmateriaal gelijk aan die van het onderzoekingsmateriaal. Bij het eerste was deze 6 : 3 bij het laatste 24 : 12.

Betreffende het *exantheem:* in het uitgangsmateriaal werd dit waargenomen bij 17 van de 31 patiënten, dit is in 55% van de gevallen. Bij het onderzoekingsmateriaal werd een exantheem bij 122 van de 222 patiënten gezien, dit is in 54% van de gevallen. De correlatie van het voorkomen van een exantheem met de leeftijd was in beide groepen van dezelfde aard.

Uit het bovenstaande blijkt, dat er voldoende overeenstemming is tussen beide groepen. Hierdoor is de homogeniteit van het onderzoekingsmateriaal gewaarborgd.

HOOFDSTUK II

Literatuuroverzicht

Eerste gedeelte

De verwekker

§ 1. *Eerste mededelingen*

In Nederland vestigden Bruins Slot en Engelhardt [56] in de zomer van 1956 als eersten de aandacht op een epidemie van een virusinfectie die zich in de meeste gevallen zou voordoen als een acute meningitis. Zij opperden reeds de waarschijnlijkheid dat deze epidemie zich niet beperkte tot Rotterdam en omgeving, maar zich uitstrekte over ons gehele land. Inderdaad berichtte kort daarop Minkenhof [57], dat ook in Amsterdam een uitzonderlijk groot aantal patiënten met serieuze meningitis op de Afdeling Infectieziekten van het Wilhelmina-gasthuis was opgenomen. Deze mededelingen werden gevolgd door een aantal berichten van huisartsen uit Leersum (Buining[60]), Vlaardingen (Bos en Ruys[61]), Meppel (Kamps[62]), Melissant (Huisman [63]) en Vorden (Lulofs [58]). Hieruit bleek wel, dat de epidemie, wat ons land betreft, geen regionale begrenzing heeft gehad. Deze huisartsen legden ook nadruk op het grote aantal zieken en op het voorkomen in aanzienlijk groter frekwentie van lichtere ziektevormen. Meyer [66] meende soortgelijke ziektegevallen te hebben waargenomen bij Nederlanders in Frankrijk in de zomer van 1956. Zijn beschrijving is echter niet in overeenstemming met de overige mededelingen.

Blijkens een mededeling in de Duitse geneeskundige pers [31] was men ook daar in de zomer van 1956 getroffen door het optreden van een nieuwe virusziekte. Er wordt gesproken over een nieuwe ziekte omdat Hennessen erin geslaagd was uit bloed, faeces en liquor cerebrospinalis van de zieken een virus te kweken, dat tot die tijd in Europa niet zou zijn waargenomen.

Enige verwarring wekte de berichtgeving over het epidemisch optreden van een meningitis in Engeland [45]. Het ook daar als een nieuwe klinische eenheid begroete ziektebeeld zou gekenmerkt zijn door koorts, hoofdpijn en photophobie, terwijl duizeligheid en nystagmus niet ongewoon zouden zijn. Braken zou zelden voorkomen. Een exantheem zou niet tot het ziektebeeld behoren. De liquor zou niet onder verhoogde druk staan en tot 20 cellen per mm^3 bevatten. Kort daarop werd door de redactie van de „Lancet" [46] deze eerste noot over de nieuwe ziekte herroepen. Dodd meende dat het beeld van de ziekte misleidend zou zijn beschreven: duize-

ligheid en nystagmus werden niet geobserveerd, braken was niet zeldzaam, exanthemen en lymphadenopathie waren gewoon. HESLING [47] bevestigt met de beschrijving van het ziektebeeld van twee kinderen uit één gezin de correctie van DODD.

§ 2. *Eerste samenvatting van de klinische en epidemiologische karakteristica*

De kliniek van het ziektebeeld zal verder nog uitvoerig worden beschreven. Teneinde reeds in het begin van dit literatuuroverzicht een indruk te geven van de belangrijkste verschijnselen wordt deze paragraaf ingelast.

In het maandelijks Bulletin onder directie van de Engelse Medical Research Council [51] wordt de volgende samenvatting gegeven:

1. De ziekte begint met frontale hoofdpijn, soms met photophobie, braken en nekstijfheid.
2. Koorts tot 103° F kan verschillende dagen duren.
3. In een aantal gevallen verschijnt er een exantheem, lijkend op dat van rubeola.
4. De liquor bevat soms meer dan 1000 cellen per mm^3. Het aandeel van de lymphocyten en polynucleaire leucocyten is variabel.
5. De zieken herstellen afdoende.
6. Zo er al neurologische gevolgtoestanden voorkomen, zijn deze zeldzaam.
7. Er zijn veel lichte en abortieve gevallen.
8. De ziekte wordt vooral gezien bij kinderen en jonge volwassenen.
9. De besmettingsgraad van veel gezinnen is hoog.

Deze samenvatting komt geheel overeen met die van DODD.

§ 3. *Uitbreiding van de epidemie over Europa*

In de loop van 1957 verschijnen een aantal publicaties die erop wijzen dat in tal van Europese landen de zomer- en herfstmaanden van 1956 een epidemische verheffing van het ziektebeeld hebben te zien gegeven.

BAUMANN et al. [5] delen mee dat in 1956 in verschillende kantons van Zwitserland een opeenhoping van sereuze meningitiden is waargenomen. Bij de beschrijving van de epidemie in het kanton Aargau vermelden zij dat E.C.H.O. type 9 virus uit 11 van de 24 faecesmonsters werd gekweekt, terwijl in de neutralisatietest bovendien een duidelijke stijging van antilichamen werd waargenomen.

EBEL en HAGER [6] berichten over een goedaardige virusinfectie in Keulen en omgeving van september tot november 1956, waarbij een tot dan toe onbekend virus werd gekweekt uit enige faecesmonsters.

NITSCH [8] beschrijft een epidemie van abacteriële meningitis in de late zomer en herfstmaanden van 1956 rondom Hannover. Hiervoor werd

eveneens een nieuw ontdekt virus verantwoordelijk gesteld. De prototype-stam kreeg het laboratoriumkenteken F 5-56.

Wohlrab en Höpken [50], die o.a. het virologisch onderzoek voor Nitsch verrichtten, delen mee dat sedert eind augustus 1956 over heel Neder-Saksen opeenhopingen van abacteriële meningitides werden waargenomen. Alleen in Neder-Saksen al zouden duizenden gevallen zijn voorgekomen.

Odenthal en Wunder [34] berichten, dat in geheel West-Duitsland in de zomer- en herfstmaanden van 1956 een poliomyelitis-achtige ziekte is opgetreden met een goedaardig verloop. Voor het virologisch onderzoek verwijzen zij naar Hennessen [32]. Deze is van mening, dat het ziektebeeld en de verwekker verschillend zijn van die van de bekende ziekte-eenheden. Als vroegste haarden in de zomer van 1956 wijst hij aan het Sauerland, het Roergebied en de streek rondom Aken. Enige weken later kwamen, aldus Hennessen, berichten uit Holland, België, Luxemburg en Midden-Duitsland. Daarna ook uit Zuid-Duitsland. Een enigszins ander beloop wordt geschilderd door von Oldershausen [1]: in de zomer en herfst zou de epidemie zich eerst in Istrië hebben gemanifesteerd en pas later in Oostenrijk, Zwitserland, Midden- en West-Duitsland, Holland, België, en Engeland. Lennartz et al. [3] plaatsen de epidemie in een wijder perspectief. Zij isoleerden talrijke virusstammen uit onderzoekingsmateriaal van gevallen van abacteriële meningitis. Deze stammen bleken serologisch identiek. De prototype-stam werd door hen als de stam „Magdeburg" betiteld. Het bleek hun dat ditzelfde virus ook verantwoordelijk was voor enkele overeenkomstige ziektebeelden uit de jaren 1953 tot en met 1955 over de gehele Bondsrepubliek verspreid. Zij maken ook melding van het werk van Archetti en Felici die in 1955 erin geslaagd zouden zijn een hen voordien niet bekend virus als verwekker aan te wijzen van een sedert 1945 in de omgeving van Ancona heersende endemische ziekte met enkele epidemische verheffingen. Genoemde ziekte zou onder het beeld van een sereuze meningitis verlopen, gedeeltelijk echter ook deelneming van het centrale zenuwstelsel laten herkennen in de vorm van encephalitische en myelitische syndromen. Voorts zouden ook polyradiculitiden zijn waargenomen. Lennartz et al. besluiten dan ook tot een epidemisch verloop met als uitgangspunt Italië en een verspreiding van hieruit naar Duitsland, Holland en Engeland.

Quersin-Thiry, Nihoul en Dekking [7] sommen de volgende landen op: België, Nederland, Duitsland, Zwitserland, Engeland en Denemarken. Trüb en Posch voegen hier Frankrijk en Oostenrijk nog aan toe.

Samenvattend lijkt het meest belangwekkende voor het begrijpen van de epidemie 1956: het endemisch voorkomen van een soortgelijk ziektebeeld sedert 1945 in Ancona en het sporadisch voorkomen sedert 1953 in Duitsland. Ook in Engeland zijn regionale epidemieën beschreven in 1954 en 1955 waarbij de verwekker achteraf identiek bleek met die van de

grote epidemie van 1956. Verder in dit hoofdstuk zal hierover nog worden gesproken. In Nederland is tot dusver in de literatuur nog geen melding gemaakt van het voorkomen van dit ziektebeeld voor 1956. In hoofdstuk III zal echter de ziektegeschiedenis worden besproken van een gezin waaruit o.a. met enige waarschijnlijkheid blijkt dat de ziekte ook in Nederland vóór 1956 sporadisch is voorgekomen.

Voor het voorkomen van recente epidemieën buiten Europa zij verwezen naar hoofdstuk V (geschiedenis).

§ 4. *Resultaten van het virologisch en serologisch onderzoek*

De oorspronkelijke publicatie van ARCHETTI en FELICI over het opsporen van de verwekker van de endemie in Ancona bleek helaas niet bereikbaar.

Zoals reeds in § 3 is vermeld vonden BAUMANN et al. E.C.H.O. type 9 virus bij hun ziektegevallen in Zwitserland. Bovendien een duidelijke stijging van antilichamen in gepaarde sera tegen dit virus. Poliomyelitis-virus werd niet gekweekt uit de faeces van de meningitis-patiënten. Wel werd uit faeces van 38 poliomyelitis-patiënten 31 maal poliomyelitis-virus gekweekt en geen enkele maal een E.C.H.O.-virus.

Aan LENNARTZ et al. [3] gelukte het 116 maal een serologisch identiek virus aan te tonen en wel:

uit faeces	78 maal,	
uit liquor	36 maal,	
uit keeluitstrijk	1 maal,	
uit bloed	1 maal	(2e ziektedag)
Totaal	116 maal,	

hiervan gelijktijdig uit faeces, liquor en bloed 1 maal. De kweek uit de liquor lukte gemakkelijk, echter alleen de eerste 7 dagen. Het virus werd geïsoleerd uit faecesmonsters tot de 28e ziektedag. Voorts werden ook titer-verhogingen met behulp van neutralisatietests tegen de eigen stam in het patiëntenserum vastgesteld. Er werd geen poliomyelitis virus gevonden gelijktijdig met het, door de schrijvers op grond van de dierpathogeniteit tot de coxsackie A groep gerekende virus. Nadere typering van de prototype-stam (Magdeburg) met type-specifieke immuun-sera werd niet verricht. Het virus werd opgestuurd naar het laboratorium van DALLDORF. Wel wordt vermeld, dat TYRRELL de serologische identiteit van de prototype stam vaststelde met talrijke in Engeland, Italië en Canada geïsoleerde verwekkers. De antigeen-verwantschap met het E.C.H.O. type 9 virus wordt echter van geen betekenis geacht daar het aanwezig zijn van dierpathogeniteit het klassificeren van het virus tot de E.C.H.O. groep zou verbieden.

Twee van de drie door hen van HENNESSEN ontvangen stammen bleken serologisch identiek met de stam Magdeburg. Deze stammen bleken pa-

thogeen voor pasgeboren muizen. HENNESSEN [32] isoleerde uit 42 monsters 14 maal het nieuwe virus, en wel 9 maal uit faeces- en 5 maal uit sputummonsters. Zelf heeft hij geen dierpathogeniteit kunnen vaststellen. Dit kan echter een gevolg zijn van een andere methodiek, zoals verder in dit hoofdstuk zal worden besproken. Volgens TRÜB en POSCH [82] zouden de stammen van HENNESSEN identiek zijn met de Hollandse epidemiestammen.

WOHLRAB en HÖPKEN[50] oogstten het volgende resultaat: uit 213 faecesmonsters en 83 liquormonsters isoleerden zij 6 maal een virus uit faeces en liquor van dezelfde patiënt en 35, respectievelijk 9 maal een virus uit faeces en liquor van verschillende patiënten. Totaal dus 50 stammen. Deze bleken serologisch identiek. De prototype stam kreeg het kenmerk Hannover F 5/56. Van deze 50 patiënten hadden 23 een titer tussen 1 : 128 en 1 : 512 van neutraliserende antilichamen tegen de epidemiestam. Hetzelfde virustype zou gevonden zijn in Hamburg (PETTE), Italië, Holland en Engeland.

Schrijvers rekenen het virus eveneens tot de coxsackie A groep: 26 van de 33 stammen bleken na isolering in de weefselcultuur pathogeen voor pasgeboren muizen (24 tot 48 uur oud).

In de 213 faeces-inzendingen werden bovendien nog gevonden 25 poliomyelitisstammen (17 maal type I, 2 maal type II en 6 maal type III).

NIHOUL en QUERSIN-THIRY [28] isoleerden tussen juli en november 1956 156 virusstammen uit materiaal van Belgische abacteriële meningitispatiënten. (122 maal uit ontlasting, 28 maal uit liquor en 6 maal uit keeluitstrijk.) Deze stammen bleken op grond van kruisneutralisatietests alle identiek. Alle werden geneutraliseerd door het standaard anti E.C.H.O. type 9 serum. Omgekeerd werd ook alleen E.C.H.O. type 9 van de standaard E.C.H.O.-virussen 1 tot en met 14 geneutraliseerd door konijnen antiserum dat was bereid met behulp van Belgische epidemiestammen. De stijging van de titer van neutraliserende antilichamen in gepaarde sera was bij 79 patiënten dezelfde bij gebruik van Belgische epidemiestammen en de standaard E.C.H.O. type 9 stam. De Belgische proefstam werd niet geneutraliseerd door de uit het laboratorium van DALLDORF ontvangen standaard anticoxsackie sera A1-17, A-19 en B1-5.

In het begin van de epidemie bleken de stammen geen klinische symptomen te veroorzaken bij pasgeboren muizen, in tegenstelling tot de bevindingen van DEKKING (Holland), die blijkens een persoonlijke mededeling aan de schrijvers, vaststelde dat verschillende door hem eveneens als E.C.H.O. type 9 geïdentificeerde stammen wel myositis verwekten. In een latere publicatie van schrijvers en DEKKING [7] die in § 8 nog ter sprake komt, wordt enig licht gebracht in deze uiteenlopende bevindingen. Voorts worden hierin de resultaten van de door hen geleide laboratoria (Instituut Pasteur, Brussel, Universiteit Gent en Universiteit Amsterdam) nog eens samengevat: van 399 patiënten met het typische syndroom werden:

190 stammen geïsoleerd uit faecesmonsters,
29 stammen geïsoleerd uit liquor,
6 stammen geïsoleerd uit keeluitstrijken.

Alle stammen werden getypeerd als E.C.H.O. type 9. In alle onderzochte gepaarde sera van genoemde patiënten werd een viervoudige of nog hogere stijging vastgesteld in de titer van neutraliserende en complementbindende antilichamen.

In de Nederlandse literatuur wordt reeds in de eerste berichtgeving melding gemaakt van het kweken van E.C.H.O. virus door VERLINDE (BRUINS SLOT en ENGELHARDT [56]; BOS en RUYS [61]). Elders deelt VERLINDE [106] mee dat van de 1531 virusstammen die in zijn laboratorium in 1956 werden geïsoleerd, 821 tot de poliomyelitisgroep en 621 tot de E.C.H.O.groep behoorden. Voorzover de laatste waren getypeerd bleken ze praktisch alle geneutraliseerd te worden door E.C.H.O. type 9 serum. Ongeveer 70% van deze stammen verwekten met die van coxsackie A overeenkomende laesies bij pasgeboren muizen.

In de Engelse medische pers berichten TYRRELL en SNELL [48] in een voorlopige mededeling de isolering van 16 serologisch identieke stammen uit materiaal afkomstig van patiënten met een epidemisch exantheem gepaard gaande met meningitis. Van de 10 stammen veroorzaakten 9 stammen paralyse van pasgeboren muizen. De prototype stam wordt stam Haynes genoemd. Ook hier waren neutraliserende antilichamen in het patiëntenserum aantoonbaar bij alle 8 onderzochte sera. In 5 van de 8 gepaarde sera was een viervoudige of grotere vermeerdering aantoonbaar van de neutraliserende antilichamen. Hetzelfde virus werd geïsoleerd bij 1 van de 7 onderzochte niet-zieke gezinsleden van patiënten met het syndroom. Bij 25 gevallen van acute infecties van de tractus respiratorius en het zenuwstelsel (in de periode van 1954—1956) werd het virus niet gevonden. In 1 van de 6 sera van in het ziekenhuis gedurende de epidemie wegens andere ziekten opgenomen patiënten, werden neutraliserende antilichamen gevonden. Deze werden in een andere controlegroep in 18 van de 79 sera eveneens gevonden (sera van personen tot 24 jaar van de periode 1953 tot en met 1956). Schrijvers menen dat het virus verwant is aan de coxsackie A-groep. ROTEM [54] vermeldt als resultaat de ontdekking van virussen, soortgelijk aan het E.C.H.O. type 9 virus, maar daarmee niet identiek. Van 22 van de 30 eerste ziektegevallen werd dit virus gekweekt: 19 maal uit faeces, 15 maal uit liquor en 16 maal uit de keel. Voorts isoleerden zij bovendien nog één maal een virus uit de APC-groep en één maal poliomyelitis virus type I. (Het betreft allen patiënten die in 1956 wegens het aseptische meningitis syndroom in Leicester werden opgenomen.)

Overeenkomstig de in § 3 genoemde bevindingen in Duitsland is het op virologische gronden zeer aannemelijk gemaakt dat de ziekte in Engeland reeds voor 1956 in kleinere epidemieën is voorgekomen. CRAWFORD et

al. [41] beschrijven een ziekte die zij nog niet eerder hadden waargenomen. In augustus en september 1954 werden in een kinderziekenhuis in Londen 10 baby's opgenomen (3 tot 11 maanden) met verschijnselen van koorts, een maculo-papulair exantheem, braken, diarree en afwijkingen in de liquor cerebrospinalis. Uit 5 van de 6 onderzochte faecesmonsters werden immunologisch verwante cytopathogene virussen geïsoleerd die achteraf door Boissard et al. [52] getypeerd werden als E.C.H.O. type 9 virus. De laatste schrijvers vermelden ook de isolering van een virus, verwant aan het E.C.H.O. type 9 virus (5 maal uit liquor, 6 maal uit faeces en 4 maal uit keelspoeling) bij gelegenheid van een epidemie van aseptische meningitis in 1955 in een gesloten populatie in East Suffolk. Het ontdekte virus bleek wisselend pathogeen voor zuigelingen-muizen: soms waren deze na intra-peritoneale inoculatie met cultuurvloeistof schijnbaar niet aangedaan, dan weer veroorzaakte de inoculatie de dood. Histologisch: gegeneraliseerde necrose van het skeletspierweefsel in gevarieerde ernst. Centraal zenuwstelsel en viscerale organen waren histologisch niet aangedaan. Schrijvers suggereren dan ook het virus tot de coxsackie A-groep te rekenen. Serologisch werden hoge titers van neutraliserende antistoffen gevonden. In de onderzochte sera waren geen tekenen van recente poliomyelitis infecties. Een antiserum tegen een van de geïsoleerde stammen bleek alle overige stammen te neutraliseren. Ditzelfde antiserum neutraliseerde ook de stammen van 1956 (Nottingham, Leicester, Sheffield, inclusief de Haynes-stam van Tyrrell en Snell, Coventry, Hereford, South Middlesex, West-Duitsland en een stam ontvangen van Rhodes (Hospital for sick children, Toronto), die geïsoleerd was van een kind met aseptische meningitis). Voorts neutraliseerde dit antiserum ook de prototype Hill-stam (ontvangen van Sabin) en zoals reeds is vermeld de stammen geïsoleerd bij gelegenheid van de door Crawford et al. in 1954 waargenomen epidemie in Oost-Londen. Schrijvers noemen twee opmerkelijke zaken: 1° de aanwezigheid van een exantheem (opgemerkt bij een deel van de patiënten die virus uitscheidden); 2° het effect van het virus op pasgeboren muizen: zelfs na een of twee passages in de weefselcultuur tastten een aantal stammen de diertjes niet aan. Dit phenomeen wordt verder door hen onderzocht.

§ 5. *Overige aetiologische onderzoekingen*

Baumann et al. [5] deden reacties op Salmonellose, Bang, Q-koorts, leptospirose, en bof; alle met negatief resultaat. Ook bleek er geen stijging te bestaan van de titer bij de complementbindingsreactie op poliomyelitis. In een van de eerste mededelingen over de epidemie vermeldt ook de redactie van de „Lancet" [46] dat alle complementbindingsreacties voor bekende virale pathogenen negatief waren. Hetzelfde gold voor de reactie van Paul en Bunnell. Ook de weefselcultuur voor poliomyelitisvirus was negatief.

Lyle [49] heeft eveneens een serie onderzoekingen laten verrichten: in

gepaarde sera werd tevergeefs gezocht naar antilichamen van Influenza A en B, leptospira, lymphocytaire choriomeningitis, Q-koorts, psittacosis en mazelen. Hij vermeldt ook een negatieve reactie van PAUL en BUNNELL.

Ook MINKENHOF [57] bericht het ontbreken van stijgende titers ten opzichte van herpes, bof, lymphocytaire choriomeningitis en APC virus.

ROTEM [54] deelt het resultaat mee van het bacteriologische onderzoek van de farynx bij 100 aseptische meningitis-patiënten. Gekweekt werden:

2 maal haemolytische streptococcen,
1 maal staphylococcus aureus,
1 maal streptococcus pneumoniae,
1 maal haemophilus influenzae.

Er was dus geen reden aan te nemen dat de farynxafwijkingen door een bepaalde bacterie werden veroorzaakt. Van het epidemietje in Oost-Londen in 1954 (CRAWFORD et al. [41]) is eveneens een uitvoerig bacteriologisch onderzoek ingesteld bij alle 10 zuigelingen. Resultaat: geen constante pathogene bacteriën. Aangezien diarree tot het ziektebeeld behoorde werd ook het rectum bacteriologisch onderzocht, evenmin met enig resultaat.

Zeer talrijk zijn de mededelingen over het resultaat van de bacteriologische kweek van de liquor cerebrospinalis; even veelvuldig is het monotone resultaat: negatief. (BRUINS SLOT en ENGELHARDT [56], MINKENHOF [57], EBEL en HAGER [6], CRAWFORD et al. [41], Redactie „Lancet" [46], HENNEMANN [83], e.a.).

BAUMANN et al. delen mede, dat de reactie van WASSERMAN in alle liquores negatief was. VON OLDERSHAUSEN [1] bericht, dat de reactie van MEINICKE in 7 van de 48 liquores positief uitviel. De latere controles en de overige luesreacties bleken echter negatief. TRÜB en POSCH [82] vonden negatieve complementbindingsproeven in bloed en liquor voor poliomyelitis, bof, L.C.M. en influenza A. Voor influenza B echter 8 maal in serum en 6 maal in liquor een positieve uitkomst. De controles 3 weken later waren echter alle negatief.

§ 6. *Coxsackie- en E.C.H.O.-virussen*

Het is misschien goed deze paragraaf te beginnen met de waarschuwing van LENNARTZ et al. [3], die erop wijzen, dat zowel de coxsackie-groep virussen als de E.C.H.O.-groep zijn samengesteld uit in de grond onvergelijkbare virussen. De groepen zijn dus niet homogeen en alleen om didactische redenen is de samenvoeging tot groepen te billijken.

In 1948 ontdekten DALLDORF en SICKLES in de ontlasting van kinderen met verlammingsverschijnselen tijdens een poliomyelitisepidemie een virus dat pathogeen was voor baby-muizen. Naar de herkomst van de stam werden de virussen coxsackie-virussen gedoopt. Zeker is, dat deze virussen bij veel mensen in veel delen van de wereld worden gevonden. Ook in riolen en bij vliegen komen deze virussen veelvuldig voor. HUEBNER et

al. [14] sommen een serie aandoeningen op waarbij deze virussen werden geïsoleerd, o.a. bij paralytische en niet-paralytische poliomyelitis, poliomyelitisachtige syndromen, „zomergriep", aseptische meningitis, influenzaachtige ziekten, koortsen van onbekende oorsprong, myalgieën, ziekte van Bornholm, herpangina. Ook is het virus bij niet-zieken aangetroffen.

Per definitie is het dierspectrum van deze groep beperkt tot zuigende knaagdieren.

In 1953 klassificeerde DALLDORF deze virussen aldus:

1. Groep A: 19 immunologisch verschillende typen (verwekkers van o.a. herpangina en meningitis).
2. Groep B: 5 immunologisch verschillende typen (verwekkers van o.a. Bornholmse ziekte, meningitis myalgica (GSELL), myocarditis neonatorum (VAN CREVELD en DE JAGER; VERLINDE et al.)).

Beslissend voor de onderordening is het histologische beeld van de babymuis na de inoculatie met het te onderzoeken virus: de virussen van de A-groep veroorzaken ernstige necrose van het dwarsgestreepte spierweefsel; die van de B-groep necrose in het nekvet, verwekingen en ontstekingsinfiltraten in het centraal zenuwstelsel en slechts discrete haardvormige degeneratie van het dwarsgestreepte spierweefsel.

STANLEY et al. [23] isoleerden in Australië een stam (de Redwood-stam), bij een patiëntje dat een ziektebeeld vertoonde gelijkend op een ernstig verlopende poliomyelitis met ademhalingsverlammingen. Dit virus zou pathogeen zijn voor baby-muizen en apen. Het is twijfelachtig of deze in een C-groep moet worden ondergebracht.

Ook laboratorium-infecties met coxsackie-virussen zijn beschreven (SHAW et al. [13]), zodat aan de betekenis van de coxsackie-virussen voor de menselijke pathologie geen twijfel meer behoeft te bestaan.

Per definitie is de pathogeniteit van de E.C.H.O.-groep in het experimentele laboratoriumonderzoek beperkt tot celcultures van weefsel, afkomstig van primaten. In een publicatie over de toepassing van weefselkweekmethoden bij epidemiologische studies van poliomyelitis vermeldt MELNICK [16] dat in 1950 19 stammen van „poliomyelitis"patiënten werden gekweekt: 16 hiervan waren poliomyelitis-virussen, 2 coxsackie-virussen en één stam werd „orphan"-virus genoemd, omdat deze niet kon worden thuisgebracht bij de bekende virus-groepen. Deze differentiatie was mogelijk dank zij de ontwikkeling van de weefselkweekmethode voor virologisch onderzoek.

Kort daarvoor nog meenden SABIN en STEIGMAN [11] dat zij een poliomyelitisvirus met lage virulentie hadden ontdekt bij gelegenheid van een epidemie gedurende de maanden augustus en september 1947 van een weinig ernstig ziektebeeld dat gediagnostiseerd werd als zomergriep. Men kreeg de indruk, dat er tegelijkertijd stammen circuleerden met een hoge

virulentie voor apen, geassocieerd met klinisch herkenbare vormen van poliomyelitis, naast stammen met lage virulentie die geassocieerd waren met goedaardige met koorts gepaard gaande ziekten. Naar schatting waren ± 10.000 kinderen in Cincinnati en omgeving ziek. Hiervan werden 10 kinderen klinisch onderzocht. Later bleek, dat het virus van een der onderzochte kinderen (het z.g. Mack-virus) geen poliomyelitisvirus was (STEIGMAN et al. [12]).

Bij een studie ondernomen door RAMOS-ALVAREZ en SABIN [17], teneinde uit te maken of avirulente poliomyelitisvirussen in de natuur voorkomen, onderzochten zij de faeces van 1566 gezonde kinderen uit Ohio gedurende de maanden juli en augustus 1953 met behulp van weefselcultures van cynomogolgus-apeniercellen. Gekweekt werden: 5 maal poliomyelitis-virus, 3 maal coxsackie-virus en 25 maal andere enterale virussen. De laatste 25 stammen bleken serologisch niet identiek met de 5 reeds door MELNICK antigenetisch bepaalde „orphan"-virussen. Evenmin was dit het geval met de reeds door STEIGMAN et al. beschreven twee nieuwe virussen.

Later bleken deze 25 stammen als volgt te kunnen worden geklassificeerd:

8 maal E.C.H.O. type 7
11 maal E.C.H.O. type 8
3 maal E.C.H.O. type 9
1 maal E.C.H.O. type 10
1 maal E.C.H.O. type 11
1 maal E.C.H.O. type COCREL.

Menselijk gamma-globuline (uit grote voorraden van het Amerikaanse Rode Kruis) neutraliseerde o.a. de E.C.H.O. type 9 stammen. Dit wijst erop, dat verschillende van de ontdekte virustypen (dus ook het E.C.H.O. type 9) verantwoordelijk zijn voor wijd-verspreide infecties van de mens. Het bleek voorts, dat de genoemde virustypen vooral werden aangetroffen bij jonge kinderen (onder de 10 jaar). Schrijvers besluiten hieruit, dat het geen normale darmbewoners zijn.

Teneinde de onderzoekingen naar en de klassificatie van de nieuw ontdekte enterogene virussen te coördineren, vormden een aantal vooraanstaande Amerikaanse virologen een „Committee on the E.C.H.O.-viruses" [20]. De reeds genoemde „orphan" en „enteric" virussen werden verenigd tot de groep van „enteric, cytopathogenic, human, orphan" virussen. De voorvoegingen „cytopathogenic" en „human" werden toegevoegd in verband met het feit dat de virussen in de weefselcultuur cytopathogeen blijken te zijn en afkomstig zijn uit de menselijke tractus intestinalis. Bij de eerste vergadering van de commissie waren 13 verschillende antigeentypen bekend. Inmiddels worden nu reeds 19 typen onderscheiden. Het bleek dat de virussen geïsoleerd werden zowel bij patiënten met het aseptische

meningitis-syndroom, als bij gezonde kinderen, uit verschillende delen van de wereld, (o.a. Egypte, U.S.A., Philippijnen). De enige ziekte waarmee de E.C.H.O.-virussen tot nu toe in verband konden worden gebracht is abacteriële meningitis. De commissie sprak de wenselijkheid uit een virus dat zou worden geïdentificeerd als aetiologisch agens van een klinisch omschreven ziektebeeld uit de E.C.H.O.-groep te verwijderen.

§ 7. *Methodiek van het virusonderzoek*

De in § 4 beschreven resultaten zijn alle op ongeveer dezelfde wijze verkregen: van het ziektemateriaal (faeces, liquor, bloed, keeluitstrijk) wordt na toevoeging van antibiotica een suspensie gemaakt die wordt geënt op een weefselkweek. In het algemeen wordt hiervoor gebruik gemaakt van een cultuur van apeniercellen. Na enige dagen worden de geënte weefselkweken microscopisch onderzocht op het zogenaamde cytopathogeen effect. Volgens LENNARTZ et al. [3] is de aard van dit effect niet specifiek voor een virus. De poliomyelitis-, coxsackie- en E.C.H.O.-virussen zijn dus niet direct bij dit microscopisch onderzoek te onderscheiden. Men ziet volgens genoemde schrijvers:

1. Een beginnende retractie van het cytoplasme en verhuizing van de kern naar de rand van de cel.
2. De cel vertoont al spoedig een duidelijke scheiding in een homogeen sterk eosinophiel endoplasma en een meer basophiel, later granulerend ectoplasma.
3. De kern is verdicht en toont een toenemende lengtestreping door het ineenvouwen van de kernmembraan.
4. Het eindstadium: de kernen zijn in kleinere chromatine partikels uiteengevallen en het eosinophiele endoplasma is in fijne druppels over de celrest verdeeld.

Het cytogene effect van E.C.H.O. type 9 virus in cultures van menselijke amnioncellen zou eveneens goed zijn. In cultures van He-La-cellen (een cultuur afkomstig van menselijke cervix-carcinoom cellen) werd geen effect verkregen.

QUERSIN-THIRY, NIHOUL en DEKKING [7] namen proeven met verschillende cultures. Samenvattend is hun resultaat met het E.C.H.O. type 9 virus als volgt:

I. Complete destructie bij cultures van menselijke amnioncellen.
II. 50% destructie bij cultures van apeniercellen.
III. Matig cytopathogeen effect bij cultures van fibroblasten van apetestis en epitheelcellen van apenepididymis.
IV. Geen effect bij cultures van:
    1. He-La-cellen
    2. Twee stammen van menselijk nierepitheel (volwassen en foetaal)
    3. Menselijke longfibroblasten

4. Strain KB (Eagle)
5. Conjunctiva
6. Menselijke darm
7. Menselijke lever
8. Muizen mamma-carcinoom (Strain Ma Ca van De Bruyn)
9. Normaal muizenierepitheel.

Ook Hennessen [32] vermeldt, dat het kweken van het nieuwe virus mislukte in He-La-celcultures en in eivliescultures. Het poliomyelitisvirus geeft in He-La-celcultures wel een cytopathogeen effect. De gebruikelijke routine voor nadere differentiatie van het virus is echter anders: er worden nieuwe weefselkweken ingezet met toevoeging van antisera tegen de drie poliomyelitisvirus-typen. Indien desondanks een cytopathogeen effect blijft bestaan behoort het virus òf tot de coxsackie- òf tot de E.C.H.O.-groep. De dierproef beslist hierover. Is deze negatief voor volwassen muizen en apen en positief voor baby-muizen, dan behoort het geïsoleerde virus tot de coxsackie-groep. Wanneer echter alle dierproeven negatief uitvallen, rekent men het virus tot de E.C.H.O.-groep.

Een andere mogelijkheid tot differentiatie van de enterale virussen wordt beschreven door Hsiung en Melnick [18], die een verschillend gedrag van de poliomyelitis- en de E.C.H.O.-virussen waarnamen in flescultures van apeniercellen. In de mededeling van de E.C.H.O.-commissie [20] wordt ook reeds gewag gemaakt van de mogelijkheid de plaques van het E.C.H.O. type 9 virus morphologisch te onderscheiden van de plaques van de poliomyelitisvirussen. Deze techniek behoort echter niet tot de routine van de verschillende virus-laboratoria.

Bij een overeenkomstige procedure bij de verwerking van het ziektemateriaal kan het verschil maken of bij het enten (van de weefselkweek of de baby-muis) wordt uitgegaan van een suspensie van het oorspronkelijke patiëntenmateriaal, dan wel van een geïnfecteerde weefselkweek; van virus dus na een of meer passages in de weefselkweek. Lennartz et al. [3] zijn bij hun onderzoekingen nog verder gegaan: om ook geringere virusconcentraties te kunnen opsporen werd 1 à 3 cc. van het bacterievrije materiaal geënt in weefselcultuurkolven, waarin de cellen resistent zouden zijn tegen toxische substanties van de faeces. Indien de cultuur intact bleef werd na 14 dagen opnieuw geënt op nieuwe cultures. In het andere geval, als de weefselcultuur dus werd verstoord, werd aansluitend een passage gedaan om een cytotoxisch effect uit te sluiten en de verwekker weelderiger te laten vermenigvuldigen. De ervaring heeft schrijvers geleerd dat het makkelijker is coxsackie-virussen aan te tonen wanneer na meerdere weefselcultuurpassages de virusconcentratie in vergelijking met het uitgangsmateriaal was gestegen.

§ 8. *Coxsackie- of E.C.H.O.-virus?*

Deze omstreden vraagstelling is nog niet tot een door iedereen aanvaar-

de oplossing gebracht. De in § 7 aangehaalde zorgvuldige methodiek van LENNARTZ et al. die het nieuwe virus tot de coxsackie-groep A rekenen, op grond van de dierpathogeniteit en de resultaten van het histologisch onderzoek van de geënte baby-muizen, kan wellicht enige opheldering brengen. HENNESSEN [32] vermeldt, dat al zijn stammen apathogeen waren voor baby-muizen, terwijl LENNARTZ et al., zoals reeds in § 4 is beschreven, bij de van HENNESSEN ontvangen stammen wel pathogeniteit voor baby-muizen vaststelde. QUERSIN-THIRY, NIHOUL en DEKKING [7] vermelden, dat de meeste stammen van E.C.H.O. type 9 virus, zoals zij de cultuurvloeistof hadden geïnfecteerd, myositis veroorzaakten bij baby-muizen tot ten hoogste 10 dagen ouderdom. Veel stammen veroorzaakten paralyse en enkele zelfs de dood. Verscheidene stammen veroorzaakten geen histologisch waarneembare myositis. Een tiental originele faecesmonsters (waaruit het virus in cultuur was gekweekt), veroorzaakten bij directe inoculatie in muizen geen klinische symptomen, wel waren histologisch laesies aan te tonen. Schrijvers stellen dan ook voor het E.C.H.O. type 9 virus uit de E.C.H.O.-groep te verwijderen en te reklassificeren, mogelijk als een nieuw lid van de coxsackie-A-groep virussen. Dit voorstel lijkt heel aanvaardbaar, temeer daar de E.C.H.O.-commissie zelf al heeft bepaald, een virus te verwijderen uit de E.C.H.O.-groep wanneer het zou worden geïdentificeerd als verwekker van een klinisch omschreven ziektebeeld. Zolang echter hierover nog geen min of meer bindende uitspraak in de literatuur is gedaan zal het virus hier E.C.H.O. type 9 virus genoemd worden. Hierbij dient echter wel de waarschuwing van WERNER [110] in gedachten te worden gehouden dat voortgezet onderzoek pas zal kunnen leren hoe dit virus moet worden geklassificeerd. Hij meent dat het virus van de Europese epidemie niet identiek is met de prototype (Hill)stam, hoewel er een duidelijke antigeenverwantschap is. MELNICK[109] spreekt van de Cox-E.C.H.O.-stammen, maar acht eveneens nader onderzoek nodig voor een juiste klassificatie. Inmiddels ontving VERLINDE een schrijven van DALLDORF met de mededeling, dat het E.C.H.O. 9 virus voorlopig toch in deze groep gehandhaafd blijft.

§ 9. *E.C.H.O. type 9 virus als verwekker van de epidemie 1956 in West- en Zuid-Europa*

HUEBNER et al. [14] waarschuwen nadrukkelijk dat het aantonen van een virus, zelfs in combinatie met het aantonen van een stijging van homologe antilichamen in gepaarde sera, niet bewijst dat er een oorzakelijk verband is, wanneer er althans geen controles zijn verricht, d.w.z. een adaequaat aantal personen van de gezonde bevolking, op dezelfde wijze, uit dezelfde populatie, gelijktijdig is onderzocht. Met andere woorden: er moet een indruk zijn over de virale flora van de populatie. Zij delen mee, dat van de ± 50 geschriften over isolatie van coxsackie-virussen en hun veronderstelde relatie tot menselijke ziekten, slechts 4 de conclusies hebben ge-

staafd met controles. De meeste in § 4 opgesomde onderzoekingen gaan hieraan mank. Weliswaar wordt de epidemie van 1956 in Engeland, Nederland, België, Duitsland en Zwitserland zoals reeds is beschreven in aetiologisch verband gebracht met het E.C.H.O. type 9 virus en vermelden de meeste onderzoekers een viervoudige of hogere stijging van homologe antilichamen in gepaarde sera, maar slechts enkelen hebben controles verricht.

De bevindingen van Wohlrab en Höpken [50] geven een indruk over de virale flora van de tractus intestinalis van de bevolking van Neder-Saksen gedurende de zomer- en herfstmaanden van 1956. Zoals reeds is vermeld isoleerden zij behalve poliomyelitisvirussen geen andere virussen dan de epidemiestammen.

Quersin-Thiry, Nihoul en Dekking [7] vonden geen antilichamen tegen E.C.H.O. type 9 virus in sera van patiënten met paralytische en niet-paralytische poliomyelitis, evenmin in sera van patiënten lijdende aan atypische pneumonie. Ook in 72 sera van gezonde personen werden geen antilichamen gevonden. Dat Tyrrell en Snell [48] het virus bij één van de 7 onderzochte niet-zieke gezinsleden aantoonden behoeft geen verwondering te baren: de besmettingsgraad in de gezinnen was zeer hoog.

Ook de overige pogingen van deze schrijvers (zie § 4) vermochten niet het virus bij andersoortige ziekten te isoleren.

In het kader van deze paragraaf past ook de vermelding van het voorkomen van een laboratorium-infectie. Hennessen [32] beschrijft een typisch ziektebeeld in aansluiting aan een „unfreiwilliges Selbstversuch". Enkele druppels van een virussuspensie raakten op de lip. Na 5 dagen ontstond een ziektebeeld beheerst door sterke voorhoofdspijn, een vluchtig, kleinvlekkig exantheem op het bovenste gedeelte van de romp, koorts (op de zesde ziektedag oplopend tot 39.8°C.) en een pleocytose (de liquor bevatte 4500 cellen per mm^3). Tijdens de reconvalescentie was er gedurende 3 à 5 weken nog een verhoogde slaapbehoefte.

Het bovenstaande overwegende lijkt het niet te gewaagd het E.C.H.O. type 9 virus als de verwekker van de hier bestudeerde meningitis serosa exanthematica acuta te bestempelen.

Baumann et al. [5] schrijven dan ook: op grond van epidemiologische en klinische observaties kan gezegd worden, dat dit virus een facultatief neurotroop virus is, dat in een intensieve epidemiesituatie in circa 80% van de gevallen aanleiding geeft tot een met koorts gepaard gaande abortieve vorm van de ziekte zonder manifeste aantasting van het centraal zenuwstelsel en in circa 20% van de gevallen een volledig ontwikkeld beeld van de ziekte met aantasting van het centraal zenuwstelsel en de meningen verwekt.

Onder de indruk van hun klinische gevallen schrijven Bruins Slot en Engelhardt [56]: het virus is sterk neurotroop, het ziektebeeld wordt beheerst door lymphocytaire meningitis en meningo-encephalitis.

TWEEDE GEDEELTE

Kliniek van het ziektebeeld

§ 1. *Inleiding*

Bij het samenstellen van dit overzicht zal uitsluitend gebruik worden gemaakt van die literatuurgegevens, waarbij het virologische onderzoek heeft uitgewezen dat de ziekteverschijnselen toegeschreven kunnen worden aan een infectie door een virus, verwant aan het E.C.H.O. type 9 virus, dan wel klaarblijkelijk betrekking hebben op de grote zomerepidemie van 1956. Hetzelfde geldt voor het literatuuroverzicht in het derde gedeelte van dit hoofdstuk, waarin enkele epidemiologische karakteristica zullen worden behandeld, voorzover dit in het eerste gedeelte nog niet is gebeurd.

Een moeilijkheid bij het vergelijken van de bevindingen in de literatuur wordt gevormd door de uiteenlopende beroepsbezigheid van de schrijvers. Een huisarts, die het hele spectrum van de ziektevormen overziet, komt tot de constructie van een ander totaalbeeld, dan bijvoorbeeld een kinderarts, die een naar leeftijd en naar de ernst van het ziektebeeld geselecteerd patiëntenmateriaal overziet. De aan een ziekenhuis verbonden specialist beschikt echter over uitvoeriger gegevens en heeft ook de gelegenheid tot dagelijkse observatie van de patiënten door hemzelf en betrouwbaar ziekenhuispersoneel. Door een weer andere bril ziet de aan een laboratorium verbonden viroloog de ziekte.

Een andere belemmering is het ontbreken van literatuurgegevens vóór 1954 over de ziekte. Zoals in dit hoofdstuk nog zal worden vermeld kon in de oudere literatuur dit ziektebeeld niet worden achterhaald. De ziekteverschijnselen zijn vermoedelijk niet specifiek voor het E.C.H.O. type 9 virus en virologisch onderzoek was vroeger nog niet mogelijk. De publicaties hebben dan ook veelal nog een voorlopig karakter.

Over tal van punten bestaat echter een zo grote mate van eenstemmigheid, dat een literatuuroverzicht op dit tijdstip reeds een inzicht toelaat.

§ 2. *Belangrijkste symptomen*

VON OLDERSHAUSEN [1] detailleert het voorkomen van de belangrijkste symptomen als volgt:

Subjectieve klachten:		Objectieve verschijnselen:	
Hoofdpijn	100 %	Meningisme	92,3%
Braken of braakprikkel	73,1%	Enantheem	70,7%
Lichtschuwheid	56 %	Tonsillitis	53,1%
Buikpijn	18,6%	Lymphadenitis colli	46,6%
Rug- of ledematenpijn	8,4%	Exantheem	40,4%
		Relatieve bradycardie	34,6%
		Conjunctivitis	29,3%

Het betreft hier een analyse van een 75-tal meningitispatiënten van 5 tot

55 jaar, die in de periode van eind juli tot eind oktober 1956 werden opgenomen in de infectie-afdeling van het Rudolf Virchow ziekenhuis te Berlijn.

EBEL en HAGER [6] beschrijven het ziektebeeld van 38 kinderen die werden opgenomen gedurende de late zomer- en herfstmaanden van 1956 in de Universiteitskinderkliniek van Keulen. Meningisme werd bij al deze kinderen gevonden. Catarrale faryngitis en tonsillitis bij 29 en een exantheem bij 15 van deze 38 kinderen.

Vergelijkbaar met het uitgangsmateriaal van VON OLDERSHAUSEN is dat van ROTEM [54], die in een analyse van de symptomatologie van de eerste 100 gevallen van de epidemie 1956, voorzover deze werden opgenomen in het isolatie-hospitaal van Leicester, komt tot de volgende opsomming:

Koorts	100%
Hoofdpijn	100 „
Nekstijfheid	96 „
Rugstijfheid	83 „
Braken	88 „
Exantheem	18 „
Lichtschuwheid	15 „
Duizeligheid	8 „
Buikpijn	8 „
Keelpijn	4 „
Vergroting van de lymphklieren	3 „

De frekwentie van de symptomen hoofdpijn, braken en nekstijfheid is ongeveer gelijk. ROTEM vond echter duidelijk minder vaak exantheem, lichtschuwheid, buikpijn en vergroting van de lymphklieren.

Bij een vergelijking van de symptomatologie zoals deze door een aantal specialisten, verbonden aan een ziekenhuis wordt beschreven, met die zoals deze uit een aantal huisartsenpraktijken blijkt (HOOGENDOORN et al.[59]), valt het op dat de frekwentie van het exantheem ook hier 40% is. Dit is dus in overeenstemming met de bevindingen van VON OLDERSHAUSEN en die van EBEL en HAGER. Hetzelfde geldt voor de frekwentie van conjunctivitis. Minder veelvuldig dan de laatstgenoemde schrijvers vonden HOOGENDOORN et al. in de huisartsenpraktijk: roodheid van de keel (21%) en stippen in de keel (11%). Betreffende het voorkomen van de subjectieve verschijnselen vermelden zij:

Hoofdpijn	zeer frekwent
Misselijkheid	75%
Braken	57%
Spierpijn	50%
Nekpijn	50%
Diarree	17%

DECOUX [88] geeft voor een aantal symptomen de volgende frekwentie op:

Exantheem	51%
Hoofdpijn	79%
Braken	28%
Nekstijfheid	10%
Photophobie	zeer veelvuldig

Behalve de virologisch-bevestigde overeenkomstigheid van de ziekte die de huisartsen GARNETT et al. [53] reeds in 1955 gedurende een epidemie van aseptische meningitis in East Suffolk waarnamen, vertoonde het klinische beeld dezelfde trekken. Zij vermelden als belangrijkste symptomen:

1. Koorts van 1 tot 4 dagen.
2. Hoofdpijn, frontaal of retrobulbair.
3. Misselijkheid en braken, in ernstige gevallen gedurende 2 à 3 dagen.
4. Pijn in nek en schouders bij meer dan de helft der patiënten.
5. Een rood gelaat, opgezette oogleden en photophobie.
6. Foetor ex ore en een witte tong.
7. Een exantheem bij meer dan 25% der gevallen.
8. Een tweede aanval in 7 van de 130 gevallen tot 6 dagen na het begin, ernstiger dan de eerste aanval.

Geen nadere analyse is gedaan van de symptomatologie van de naar de ernst te onderscheiden ziektevormen. Wel geven BAUMANN et al. [5] een oppervlakkige beschrijving van wat zij noemen de abortieve vorm. Hierbij zou de infectie onder het beeld van een griep verlopen, met roodheid van het verhemelte, lichte roodheid van de conjuntivae, koorts gedurende 1 tot 5 dagen van 38° tot 40° C. met lytische of critische temperatuurdaling, opvallend sterke voorhoofdspijn en soms misselijkheid en braken.

§ 3. *Voorkomen van prodromaal-verschijnselen en het begin der ziekte*

ROTEM [54] vond, dat 90% van de ziektegevallen een zeer acuut begin hadden: de patiënten konden vaak het uur aangeven waarop de ziekte was begonnen. Hetzelfde schrijven BAUMANN et al. [5] met betrekking tot de gevallen die een difasisch temperatuurbeloop hadden: in 12 van de 13 gevallen was het begin peracuut, in één geval had de patiënt reeds twee dagen tevoren klachten van moeheid en slikpijn. Hun meningitisgevallen met een monofasisch temperatuurbeloop begonnen in de helft der gevallen acuut, in de andere helft waren er 2 à 8 dagen verschijnselen van moeheid, terneergeslagenheid, slechte eetlust en slikklachten aan het begin van de koorts voorafgegaan. Ook VON OLDERSHAUSEN[1] maakt melding van een abrupt begin van de ziekte; soms zouden er prodromaal-verschijnselen zijn gedurende enkele dagen: terneergeslagenheid, rillerigheid en algemeen zwaktegevoel. Ook zouden sommige patiënten 1 à 2 dagen voor het begin van de temperatuurstijging geklaagd hebben over heftige hoofdpijn zonder andere pijngewaarwordingen. HENNEMANN [83] bericht dat de ziekte in de

regel acuut begon met koorts, voorhoofdspijn en nekpijn. Koude rillingen kwamen niet voor.

Hiertegenover staan andere bevindingen: DODD [46] spreekt over een soms sluipend begin. HUISMAN [63] meent, dat het begin vaker sluipend is dan acuut. Ook BUINING [60] deelt mee, dat het begin bij navraag niet acuut blijkt: ongeveer één week voor de koorts en de voorhoofdspijn, zouden de kinderen hangerig en lusteloos zijn geweest, niet meer spelen, en af en toe over hoofdpijn en soms over pijn in de ledematen geklaagd hebben.

§ 4. *Temperatuurbeloop*

Nagenoeg alle schrijvers vermelden het voorkomen van een belangrijk aantal gevallen met een difasisch, enkelen ook met een trifasisch temperatuurbeloop. BAUMANN et al. [5] onderscheidden bij hun patiënten:

a. gevallen zonder koorts 1
b. gevallen met monofasisch temperatuurbeloop 14
c. gevallen met difasisch temperatuurbeloop 11
d. gevallen met trifasisch temperatuurbeloop 2

Voor hun paralytische poliomyelitisgevallen van 1956 was deze verdeling 2 : 28 : 22 : 1.

LENNARTZ et al. [3] vonden bij een derde deel van hun patiënten een difasisch temperatuurbeloop, evenals HOOGENDOORN et al. [59]. De laatsten vermelden het ontbreken van koorts in 10% van hun gevallen. Iets vaker vonden ODENTHAL en WUNDER [34] een difasisch beloop, nl. bij 15 van de 2626 ziektegevallen. Zij vermelden nog een derde top in 2 gevallen. EBEL en HAGER [6] telden bij 9 van de 38 zieke kinderen een drietal koortstoppen; 1 kind had er zelfs meer dan 3.

De temperatuurcurve had een onregelmatig en vaak intermitterend beloop. VON OLDERSHAUSEN [1] zag nooit een typische continua, wel koortstoppen in de tweede en (zeldzamer) in de derde ziekteweek. Hoewel de temperatuur bijna zonder uitzondering snel opliep, werden door hem geen koude rillingen waargenomen. Ook LULOFS [58] spreekt over een grillig temperatuurbeloop.

Bij een monofasisch temperatuurbeloop duurde de temperatuurverhoging gemiddeld 5 dagen (2 tot 9 dagen). Het gemiddelde van de *hoogste gemeten temperatuur* bedroeg 38,8° C. Behalve door de koorts waren deze ziektegevallen gekenmerkt door sterke voorhoofdspijn en (bij ± 50%) door misselijkheid en braken. Nekstijfheid zou pas optreden op de tweede of derde koortsdag. Dit alles volgens BAUMANN et al. [5].

De *duur* van de eerste fase bij difasisch temperatuurbeloop bedroeg volgens VON OLDERSHAUSEN [1] 2 à 4, soms 8 dagen. BAUMANN et al. [5] berekenen de duur van het initiaalstadium op gemiddeld 2,2 dagen (1 tot 4 dagen). De hoogste gemeten temperatuur zou in dit stadium gemiddeld 38,4° C. bedragen hebben. Met de koorts gingen vergezeld: sterke voorhoofdspijn, pijn bij het bewegen van de ogen en moeheid. Enkele patiënten

zouden bovendien pijn aangegeven hebben bij het slikken en gebraakt hebben. ODENTHAL en WUNDER [34] sommen als belangrijkste ziekteverschijnselen gedurende de initiaalfase op: misselijkheid, matheid, hoofdpijn, buik- en maagpijn en in een aantal gevallen ook braken (± 30%). LENNARTZ et al. [3] vermelden dat de initiële fase slechts met een matige temperatuurstijging en een geringe beïnvloeding van het algemeen welbevinden gepaard ging.

Over de *latente* fase tekent VON OLDERSHAUSEN [1] aan, dat er een verbetering optreedt gedurende de een of meer dagen durende remissie. BAUMANN et al. [5] schrijven dat de latente periode in de di- en trifasische gevallen goed is af te grenzen: de temperatuur daalde onder de 37° C, de cephalgia verdween meestal geheel, de algemene moeheid echter bleef bestaan. Zij berekenden de duur van deze fase op gemiddeld 2,2 (één tot 6) dagen, hetgeen bijna dezelfde duur is als die waartoe VON OLDERSHAUSEN [1] komt (2,3 dagen berekend bij 37 ziektegevallen). Ook LENNARTZ et al. [3] vonden een klachtenvrij interval van 2 à 3 dagen bij een derde deel van hun patiënten. EBEL en HAGER [6] vonden eveneens een koortsvrij interval van één tot 6 dagen bij 18 van de 38 zieke kinderen die zij in hun artikel bespreken. De subjectieve verschijnselen gingen terug en soms werd in deze periode de school weer bezocht. TYRRELL en SNELL [48] noemen ook het veelvuldig voorkomen van een difasisch ziektebeloop met een latente fase van één à 5 dagen. ODENTHAL en WUNDER [34] namen waar, dat de meningitische ziektefase veelal zonder latentiestadium inzette, meestal echter verliepen er één à 2 dagen met weinig klachten tussen de eerste en tweede koortstop. TRÜB en POSCH [82] spreken van een interval van 5 tot 8 dagen tussen de initiaalkoorts en de tweede koortstop, welke van meningitis-symptomen vergezeld ging.

Er lijkt wel enige gelijkenis te bestaan met het beloop van de Bornholmse ziekte. Ook hierbij komt er na een latente periode van één tot 3 dagen in de helft der gevallen een nieuwe met koorts gepaard gaande aanval, terwijl ook hierbij een derde en een vierde aanval mogelijk is. (HANSEN [64].)

Enkele auteurs noemen de tweede koortsfase de meningitische fase: VON OLDERSHAUSEN [1] beschrijft de symptomatologie als volgt: opnieuw stijgt de temperatuur (tot ± 39° C), de patiënt klaagt over heftige hoofdpijn, vooral in het voorhoofd en de orbitae, braakt of heeft de neiging hiertoe en vertoont nekstijfheid. Lichtschuwheid en duizeligheid zijn veelvuldig gehoorde klachten. Zelden zou de patiënt pijn aangeven in borst, rug of ledematen. Ook het gevoel van ernstig ziek te zijn ontbreekt vaak bij de patiënt. ODENTHAL en WUNDER [34] schrijven dat de patiënten in het algemeen in de tweede, de meningitische fase, werden opgenomen. De klachten waren ernstiger in de tweede dan in de eerste fase. Dit laatste vermelden ook BAUMANN et al.[5]: in al hun gevallen werden de klachten als sterker dan in het initiële stadium aangegeven. Het ziektebeeld dat zij ont-

werpen van deze fase is gelijk aan het reeds vermelde: koorts, nekstijfheid, voorhoofds- en retrobulbaire pijn en braken (bij de helft der gevallen). De duur van deze fase wordt door hen benaderd; zij komen tot een gemiddelde van 3 (tussen de 1 en 5) dagen. LENNARTZ et al. [3] beschrijven de tweede fase aldus: de temperatuur stijgt tot 39 à 40° C; er bestaat sterke voorhoofdspijn, misselijkheid, braken, duizeligheid en een meer of minder uitgesproken nekstijfheid. Verder vaak: roodheid van het verhemelte, halspijnen, rhinitis bij het begin van de ziekte, en een enkele maal een zwelling van de submandibulaire en cervicale lymfklieren. Herpangina en stomatitis aphtosa werden door hen niet waargenomen.

Belangwekkend is dat, zoals HANSEN [64] schrijft, ook bij de Bornholmse ziekte een meningitis serosa voorkomt: zelden in het begin, vaker bij de tweede top van de ziekte.

Bij het beschrijven van de symptomatologie van de derde koortstop verbleekt de berichtgeving. EBEL en HAGER [6] vermelden dat deze zonder bijzondere symptomen verliep en dus alleen uit de temperatuurlijst was af te lezen.

De *totale duur* van de temperatuurverhoging bedroeg volgens VON OLDERSHAUSEN [1] gemiddeld 6,1 dagen (waarbij de latente fase werd meeberekend). In één geval duurde de koorts 25 dagen. De overige patiënten waren na 3 tot 12 dagen koortsvrij.

Vermeldenswaard is tenslotte nog de bevinding van EBEL en HAGER [6] dat het temperatuurmaximum even dikwijls in de eerste als in de tweede fase werd gevonden.

§ 5. *Algemeen-ziek-zijn*

BAUMANN et al. [5] schrijven, dat de zieken over het algemeen geen ernstig zieke indruk maakten. De indruk van NITSCH [8] bij het begin van de ziekte was die van een ernstig lijkende ziektetoestand met sterke subjectieve klachten. In het verdere verloop echter toonde zich de goedaardigheid. Ook de 10 zuigelingen die CRAWFORD et al. [41] beschrijven waren geen van allen ernstig ziek en herstelden voorspoedig. ODENTHAL en WUNDER [34] vermelden, dat de sterke vegetatieve stoornissen zoals deze bij poliomyelitis dikwijls worden aangetroffen bij dit ziektebeeld niet aanwezig zijn.

§ 6. *Exantheem*

Over de *frekwentie* van het optreden van een exantheem lopen de opgaven enigszins uiteen:

VON OLDERSHAUSEN [1]:	bij 40% der ziektegevallen.
BAUMANN et al. [5]:	niet de geringste aanduiding van een exantheem waargenomen, hoewel er speciaal op gelet werd.

Odenthal en Wunder [34]:	2 van de 26 patiënten.
Monthly Bulletin [51]:	in een aantal gevallen.
Garnett et al. [53]:	bij $> 25\%$.
Lulofs [58]:	bij twee derde van de zieken.
Hoogendoorn et al. [59]:	bij 40%.
Buining [60]:	in de minderheid der gevallen.
Huisman [63]:	bij 18 van de ruim 40 gevallen.
Trüb en Posch [82]:	bij 40% tot 50% van de gevallen.
Decoux:	onder de bevolking in 51% der gevallen. Merkwaardigerwijs in een padvinderskamp geen exantheem, hoewel 13 van de $\pm$ 100 kinderen overigens typische ziekteverschijnselen hadden.

De meeste auteurs zijn het erover eens, dat het voorkomen van een exantheem in een belangrijk deel der ziektegevallen een karakteristicum van het ziektebeeld is.

Voor zover er melding van gemaakt wordt, bestaat er ook enige overeenstemming over de *relatie* van de *exantheem-frekwentie* en de *leeftijd*.

Tyrrell en Snell [48]:	veel kinderen.
Bruins Slot en Engelhardt [56]:	bij kinderen dikwijls, bij volwassenen soms.
Hoogendoorn et al. [59]:	frekwentie bij kinderen < 1 jaar: 95%. Met het stijgen van de leeftijd ongeveer aflopend, tot bij 30 jaar en ouder: 10%.
Buining [60]:	meestal bij jonge kinderen.
Huisman [63]:	het meest bij kinderen.

Alleen Minkenhof [57] had de indruk dat exanthemen wat minder vaak bij kinderen voorkwamen.

De opgaven van het *begin van het exantheem* in het beloop van de ziekte lopen weer uiteen:

Von Oldershausen [1]:	2 à 8 dagen, gemiddeld 5 dagen na het begin van de ziekte.
Lennartz et al. [3]:	in het begin van de ziekte.
Ebel en Hager [6]:	anamnestisch vaak al opgetreden in de eerste ziektefase.
Dodd [46]:	meningeale stadium.
Garnett et al. [53]:	gewoonlijk op de derde dag.
Bruins Slot en Engelhardt [56]:	op de tweede dag.
Lulofs [58]:	$\pm$ op de tweede dag.

Betreffende de *duur* van het exantheem werden de volgende mededelingen aangetroffen:

Von Oldershausen [1]:	enkele uren of enkele dagen.
Lennartz et al. [3]:	vaak slechts enkele uren.
Crawford et al. [41]:	3 tot 14 dagen (zuigelingen).
Tyrrell en Snell [48]:	enkele uren tot enkele dagen.
Hoogendoorn et al. [59]:	enkele uren tot 9 dagen.
Buining [60]:	verdwenen na 1 à 2 dagen.

Gezien van *dermatologisch standpunt* wordt het aspect beschreven door:

Von Oldershausen [1] als:	polymorf van karakter: een enkele keer morbelliform, vaker rubeoliform, soms lijkend op het exantheem van vlektyphus.
Lennartz et al. [3] als:	vluchtig morbelliform.
Ebel en Hager [6] als:	teer, fijn- tot grofvlekkig.
Crawford et al [41] als:	maculo-papulair.
Monthly Bulletin [51] als:	lijkend op rubeola-exantheem.
Bruins Slot en Engelhardt [56] als:	kleinvlekkig, lijkend op dat van mazelen of rubeola.
Huisman [63] als:	meest lijkend op rubeola-uitslag.

De vlekjes waren volgens Buining [60] soms voelbaar (papels). Von Oldershausen [1] detailleert het beeld als bestaande uit speldeknop- tot linzengrote, licht tot donkerrode of livide gekleurde, verschillend scherpbegrensde, niet confluerende, niet verheven efflorescenties.

Volgens Lennartz et al. [3] begon het exantheem meestal in de nek en breidde het zich van hier over de romp uit. Huisman [63] is daarentegen van mening, dat er geen vaste *begin-localisatie* te onderkennen was.

Over de *localisatie* van het exantheem werden de volgende opgaven gevonden:

Von Oldershausen [1]:	overwegend op de romp, zeldzamer op gelaat en ledematen.
Ebel en Hager [6]:	op wangen, minder vaak ook op hals en romp.
Tyrrell en Snell [48]:	gewoonlijk op de wangen, en het gelaat, soms gegeneraliseerd.
Lulofs [48]:	vaak over gehele lichaam, soms alleen gezicht en benen.
Buining [60]:	vaak alleen wangen, soms ook op de borst.
Huisman [63]:	vooral gevonden op de romp, dikwijls op gelaat en een enkele keer op de onderarmen, onderbenen en voeten.

De aandacht van NITSCH [8] voor het ziektebeeld concentreert zich voornamelijk op het voorkomen van *huidbloedingen*. Hij nam 6 kinderen waar (tussen de 3 maanden en 3 jaar oud) met dit verschijnsel. Vier hiervan waren niet ernstig ziek en vertoonden fijne, puntvormige, dungezaaide petechiae, meestal op het hoofd, echter ook op de romp, de bovenste ledematen en, zeldzamer, de onderste ledematen. De andere twee kinderen waren ernstig ziek: de prognose was dagenlang dubia. Het ene kind kreeg de derde dag massale petechiae over het gehele lichaam. De algemene toestand was slechter dan tijdens de opname. Het andere kind had de eerste dag al massale petechiae, zodat het ziektebeeld klinisch overeenkwam met het syndroom van WATERHOUSE-FRIDERICHSEN. Ook CRAWFORD et al. [41] ontdekten petechiae bij 4 van de 10 zuigelingen. GARNETT et al. [53] beschrijven het voorkomen van talloze petechiae bij één van de 130 ziektegevallen. Geen mededeling wordt gedaan over de relatie van het exantheem met deze huidbloedingen. Op grond van eigen waarnemingen kan verondersteld worden dat deze mogelijk wel heeft bestaan. Overigens wordt weinig medegedeeld over de afloop van het exantheem. Alleen TYRRELL en SNELL [48] vermelden, dat het exantheem soms gevolgd werd door langzaam verdwijnende vesiculatie en schilfering van gelocaliseerde areas.

§ 7. *Gedrag der lymfklieren*

Behalve EBEL en HAGER [6], die geen wezenlijke reactie van de lymfklieren konden vaststellen, zijn de schrijvers over het ziektebeeld het eens over een deelname van de lymfomen aan het ziekteproces. VON OLDERSHAUSEN [1] vond dikwijls lymphadenitis colli. CRAWFORD et al. [41] stelden een vergroting van de oppervlakkige lymfklieren vast. DODD [46] schrijft: er kan lymfkliervergroting zijn. Ook TYRRELL en SNELL [48] stuitten veelal op lichte gegeneraliseerde lymfadenopathie. BUINING [60] tenslotte maakt ook melding van het optreden van lymfomen aan de hals, in de oksels en de liezen, tegelijk met het optreden van de koorts. Hij zag deze na het subjectieve herstel niet direct verdwijnen. TRÜB en POSCH [82] zagen bij zuigelingen en kleine kinderen een enkele keer halslymfklierzwelling.

§ 8. *Afwijkingen aan de zintuigen*

In de literatuur wordt uitsluitend bericht over de ogen. BAUMANN et al. [5] vonden bij alle meningeale gevallen een matige roodheid van de conjunctivae. Hiertegenover staat de mededeling van HENNEMANN [83] dat geen van zijn patiënten conjunctivitis had. VON OLDERSHAUSEN [1] stelde bij ± een derde gedeelte van zijn patiënten een duidelijke conjunctivitis vast. Voorts maakte hij melding van het optreden van een centrale chorioretinitis bij twee patiënten (op de 14e, respectievelijk de 16e ziektedag onderzocht). De afwijkingen waren al op weg naar genezing ten tijde van het onderzoek. Aangezien zij andere aetiologische momenten konden uitsluiten (tuberculose, morbus BOECK, lues, brucellose, leptospirose en toxoplasmose) menen

zij, dat deze afwijkingen vermoedelijk wel verband houden met de ziekte. Trüb en Posch vonden bij fundusonderzoek bij 10 zieke kinderen een lichte papillitis. Daarentegen vond Hennemann [83] bij dit onderzoek nooit enig pathologisch proces.

§ 9. *Afwijkingen in mond en keelholte*

Bij inspectie van de tong bleek deze bijna steeds beslagen. (Lulofs [58].) Von Oldershausen [1] vermeldt, dat de tongranden en de tongpunt vrij bleven van beslag.

Volgens de laatste schrijver zou in twee derde van de gevallen een min of meer uitgesproken enantheem te zien zijn geweest. Baumann et al. [5] vonden in al hun meningitis-gevallen een matige, doch duidelijke roodheid van de verhemeltebogen. Ebel en Hager [6] vermelden een recidief faryngitis bij twee van hun 38 patiënten bij gelegenheid van een tweede en derde koortstop (op respectievelijk de 6e en 16e ziektedag).

Herpangina zou volgens Nitsch [8] veel voorkomen als er op gelet werd. Ebel en Hager zagen één maal een lichte herpangina. Geen der patiënten van Hennemann [83] zou een herpangina gehad hebben.

Ebel en Hager zagen eveneens één maal een angina lacunaris. Von Oldershausen [1] meldt het frekwent aanwezig zijn van een tonsillitis, waarbij op de 96 gevallen 4 maal een angina follicularis en 2 maal een angina lacunaris. Ook Buining [60] schrijft dat een enkele maal een duidelijke angina bij een kind kon worden vastgesteld. Huisman [63] verdiept zich in de vraag wat de verhouding kan zijn geweest tussen de virus- en de streptococceninfectie. Deze vraag rees bij 4 van de ruim 40 ziektegevallen. In deze 4 gevallen werden gevonden: 2 maal streptococcus haemolyticus groep A en 2 maal streptococcus haemolyticus groep C. Zijn conclusie is: men is geneigd de streptococcen een rol toe te kennen bij de tonsillitis. Wanneer in het kader van een scherp afgebakende epidemie twee gevallen van een acute glomerulonephritis opduiken is men geneigd aan een verband te denken.

Een geheel ander soort mondlaesies wordt beschreven door Tyrrell en Snell [48]: soms zouden witte of grijzige dotten op het wangslijmvlies tegenover de praemolaren te zien zijn geweest.

§ 10. *Afwijkingen van de tractus respiratorius*

Baumann et al. [5] menen, dat geen catarrale verschijnselen (behalve die van de ogen en de keel) tot het ziektebeeld behoren. Odenthal en Wunder [34] stelden bij 3 van de 26 ziektegevallen in het initiële stadium een combinatie van neusverkoudheid en drukpijnlijkheid van de bijholten vast. Zij rekenen dit verschijnsel tot het ziektebeeld. Von Oldershausen[1] zag zelden neusverkoudheid en hoesten en nooit een sterkere bronchitis of een bronchopneumonie. In één geval werd röntgenologisch een walnootgroot pneumonisch infiltraat waargenomen dat in twee weken verdween.

Lulofs [58] vermeldt, dat neusbloedingen bij kinderen nogal eens voorkwamen. Hennemann [83] schrijft dat de ziekte in 9 van de 65 gevallen ontstond in aansluiting aan een met koorts gepaard gaande infectie van de bovenste luchtwegen.

§ 11. *Afwijkingen van de tractus circulatorius*

Baumann et al. [5] vonden de polsfrekwentie in overeenstemming met de temperatuurstijging. Von Oldershausen [1] beschrijft het voorkomen van relatieve bradycardie bij meer dan een derde van de patiënten. Deze was echter zelden zeer uitgesproken. Meestal vond hij normale polskwaliteiten. Hij besluit dat vagus-beschadiging of sterke intracraniële drukverhoging dan ook weinig waarschijnlijk lijken. Volgens Hennemann [83] vertoonde de polscurve in het begin vaak een relatieve bradycardie.

De bloeddruk bleek hem normaal: hypo- of hypertensie werd niet gevonden. Hetzelfde schrijft Von Oldershausen [1]. Wel neemt de laatste de mogelijkheid van een lichte myocard-beschadiging aan: bij 9 van de 50 electrocardiografisch onderzochte patiënten werd een verstoring van de „Erregungsrückbildung" gezien. Bij herhaald onderzoek bleken de afwijkingen geringer, maar na 1 tot 5 weken toch nog te constateren.

Tenslotte vermeldt hij ook het ontbreken van het Hegglin-syndroom (energetisch-dynamische hartinsufficientie) zoals dit werd aangetoond bij poliomyelitis.

§ 12. *Afwijkingen van lever en milt*

Buining [60], Crawford et al. [41], noch Von Oldershausen [1] vonden miltvergroting. Ook Hennemann [83] vond geen zekere vergroting van lever en milt.

Na het dalen van de koorts zagen Ebel en Hager [6] bij 2 van de 38 meningitis-patiëntjes een passagère leverzwelling, van 2 tot 3 vingerbreedten, echter zonder icterus en zonder orgaanbeschadiging. Von Oldershausen vond 4 maal (op de 96 ziektegevallen) een matige leverzwelling bij het begin van de ziekte. De reactie van Ehrlich op urobiline in de urine was 13 maal zwak positief en twee maal sterk positief in het begin der ziekte. Later bleek deze steeds negatief.

In het serum van 1 van de 26 patiënten constateerden Ebel en Hager [6] een kortdurende verheffing van de bilirubine-waarde. De patiënt had vroeger een hepatitis doorgemaakt. Von Oldershausen [1] vond in het serum van 32 patiënten geen bilirubine-verhoging.

De leverfunctieproeven die met deze sera werden gedaan waren ook negatief: geen pathologische thymoltroebelingstest, geen pathologische Takata-reacties. Ook vermeldt hij normale bevindingen bij de broomsulfaleïne-proef. Wel was de alkalische fosfatase 5 van de 20 maal verhoogd. Dit kan echter een gevolg zijn van een stoornis in de enzymstofwisseling en

is dus geen onweerlegbare aanwijzing voor een leverbeschadiging volgens de schrijver. TRÜB en POSCH [82] vonden diastasewaarden in de urine van 128 WE tot 250 WE.

HOOGENDOORN et al. [59] beschrijven het voorkomen van twee gevallen van hepatitis aansluitend aan de ziekte.

§ 13. *Afwijkingen van de tractus intestinalis*

Buikklachten werden door BAUMANN et al. niet waargenomen. NITSCH[8] daarentegen schrijft, dat pijn in bovenbuik of koliekachtige pijn in de navelstreek een enkele keer voorkwam gelijktijdig met de meningeale symptomen. Differentiaal-diagnostisch zouden appendicitis en pleuritis overwogen zijn. VON OLDERSHAUSEN [1] schrijft dat veel patiënten over pijn in boven- en onderbuik klaagden. Enkele patiënten werden zelfs opgenomen met de diagnose appendicitis en adnexitis. Ook ODENTHAL en WUNDER [34] hoorden in het initiaalstadium nogal eens klachten over buik- en maagpijn. HUISMAN [63] geeft het voorkomen van buikpijn aan bij vier van de ruim 40 gevallen.

Obstipatie zou bij de helft van de patiënten van VON OLDERSHAUSEN [1] zijn voorgekomen gedurende de eerste ziekteweek.

Bij de patiënten van EBEL en HAGER [6] zou dikwijls voor enige dagen obstipatie hebben bestaan.

Diarree hadden 6 van de ruim 40 patiënten van HUISMAN[63]. LULOFS[58] bericht ook over het voorkomen van diarree in enkele gevallen. Bij de zuigelingen door CRAWFORD et al. [41] beschreven werd diarree in alle gevallen waargenomen. Bacteriologisch onderzoek leverde geen verklaring hiervoor op. TRÜB en POSCH [82] constateerden bij zuigelingen en jonge kinderen een enkele maal diarree en sterke bovenbuikpijnen.

Een patiëntje van EBEL en HAGER [6] kreeg op de 13e ziektedag een heftige, met hoge koorts gepaard gaande enteritis; de verwekker was niet op te sporen.

§ 14. *Afwijkingen van de tractus urogenitalis*

EBEL en HAGER [6] melden normale urine-bevindingen. ODENTHAL en WUNDER [34] observeerden tijdens de hoge koorts lichte erythrocyten-bijmenging in de urine die na 2 of 3 dagen weer verdween. In het begin van de ziekte zag VON OLDERSHAUSEN eveneens microhaematurie bij drie patiënten. In twee gevallen was deze snel verdwenen. Het derde geval betrof een jonge man die na het verdwijnen van de koorts versterkte haematurie vertoonde tussen de 25e en 28e ziektedag. Overigens werden geen afwijkingen bij hem gevonden. De diagnose werd gesteld op een interstitiële nephritis. Na vier dagen was deze geheel verdwenen.

Afwijkingen van de genitalia worden niet beschreven. Met name worden geen gevallen van orchitis in de literatuur genoemd.

§ 15. *Afwijkingen van de tractus locomotorius*

Von Oldershausen [1] schrijft, dat myalgieën slechts een enkele maal voorkomen. Pijn in de ledematen werd door 5 van de 38 patiëntjes van Ebel en Hager [6] aangegeven in het eerste stadium. Lyle [49] bericht, dat de patiënten die echt ziek waren acute spierpijn hadden en spiergevoeligheid vertoonden. Ook Nihoul en Quersin-Thiry [28] melden ernstige spierpijn bij de meningitische vorm van de ziekte. Nitsch [8] werd getroffen door het geïsoleerde optreden van meningitische verschijnselen bij dit ziektebeeld: in geen enkel geval gingen myalgische verschijnselen vooraf. Ook Hennemann [83] constateerde geen gewrichts- en ledematenpijn.

§ 16. *Afwijkingen van het bloed*

Lennartz et al. [3], evenals Bruins Slot en Engelhardt [56], vonden op enkele uitzonderingen na een normaal bloedbeeld.

Over het *aantal leucocyten* werden de volgende opgaven gevonden:

	Normaal	Leucopenie	Leucocytose
Von Oldershausen [1]	Meestal in het begin van de ziekte	Enkele maal < 5.000 in het begin van de ziekte	Matige leucocytose bij 4 van de 75 patiënten in het begin
		Tussen 4e en 10e dag in 41% < 5.000 Na 2e ziekteweek slechts enkele maal.	
Baumann et al. [5]		Meestal duidelijke leucopenische tendenties	
Ebel en Hager [6]	Normaal of verminderd leucocytengetal		In enkele gevallen waarin op eerste ziektedag werd onderzocht: lichte leucocytose (max. 15.300)
Odenthal en Wunder [34]	Normaal 13 ×	Verlaagd 6 ×	Verhoogd 7 × 8.000 à 11.000
Crawford et al. [41]			8.200—37.000 alle patiëntjes
Rotem [54]	77%: normaal tot licht verhoogd	31%: 2.900—4.500	2%: 10.000—13.000 (superinfectie met streptococcen)

Het optreden van *linksverschuiving* wordt bij herhaling genoemd. Von Oldershausen [1] vond dit bij 34 van de 75 patiënten bij het begin van de ziekte.

Baumann et al. [5] besluiten tot een lichte linksverschuiving op grond van een gemiddelde van 6.89% staafkernige leucocyten in de differentiatie. Ebel en Hager [6] spreken van een matige linksverschuiving. Odenthal en Wunder [34] stelden het vast bij 12 van de 26 gevallen. Ook Trüb en Posch [82] spreken over linksverschuiving.

Bijzonderheden over het percentage *lymphocyten* geven:

Von Oldershausen [1]:	een lymphopenie (< 25%) bij 34 van de 75 zieken bij het begin der ziekte.
Baumann et al. [5]:	niet sterke doch duidelijke lymphopenie van gemiddeld 25,65% (het betreft kinderen).
Odenthal en Wunder [34]	16 maal (op 26) een relatieve lymphocytose of monocytose.
Crawford et al. [41]	30 tot 75% lymphocyten.

Het aantal *eosinophyle cellen* in de differentiatie zou volgens een opgave van Baumann et al. [5] behouden blijven.

Over het voorkomen van *plasmacellen* werd geen mededeling aangetroffen.

Het *haemoglobine-gehalte* is volgens Rotem [54] normaal.

Crawford et al. [41], die 4 × petechiae bij hun 10 patiëntjes vaststelden, berichten dat het aantal *bloedplaatjes,* de *bloedingstijd,* en de *stollingstijd* normale waarden vertoonden in alle gevallen waarin deze werden onderzocht.

Een opgave over het *beenmerg* werd alleen bij Von Oldershausen [1] gevonden: deze verrichtte slechts enkele beenmergonderzoekingen. Resultaat: geen opvallende veranderingen van de erythropoëse en een linksverschuiving in de granulopoëse.

Over de *bloedbezinkingssnelheid* bestaat grote eenstemmigheid:

Odenthal en Wunder [34]:	matig versneld.
Ebel en Hager [6]:	meestal duidelijk versnelde bezinking (micromethode).
Lennartz et al. [3]:	in het begin van de ziekte verhoogd.
Baumann et al. [5]:	gemiddelde van de eerste ziektedagen: 13 na 1 uur, 24 na 2 uur. Na 8 tot 14 dagen weer geheel normaal.

Von Oldershausen [1]:	gemiddelde bij alle zieken: na 1 uur 16, 33 na 2 uur. (Bij opname in het ziekenhuis tussen de 4 en 40 na 1 uur en tussen de 10 en 84 na 2 uur.)
Hennemann [83]:	bij een derde deel der gevallen normaal; overigen licht tot matig versneld.

Van de overige mededelingen over de pathologie van het bloed verdient nog vermelding het onderzoek van het serumeiwit met behulp van de *papierelectrophorese*. Von Oldershausen [1] onderzocht met deze methode het serum van 52 patiënten. Evenals dit bij poliomyelitis het geval is vond hij gedurende de eerste van de twee ziekteweken een matige verhoging van het α-2 globuline in 58% van de gevallen. Eerst later in het ziekteverloop was er sprake van een lichte tot sterke vermeerdering van het γ-globuline (in 68% van de gevallen). Slechts bij 6% (3 patiënten) werd een duidelijke albuminevermeerdering gevonden.

§ 17. *Neurologische afwijkingen*

a. *Hoofdpijnkwaliteiten*

Zoals reeds hierboven is vermeld wordt de hoofdpijn naar het oordeel van de meeste auteurs bijna altijd in het voorhoofd en retrobulbair gelocaliseerd. In het bijzonder zou dit gelden voor de hoofdpijn gedurende de initiële fase volgens Odenthal en Wunder [34]. Wohlrab en Höpken [50] delen mee, dat een aantal patiënten aanhoudende hoofdpijn had van het achterhoofdstype. Dit zou dan wijzen op deelname van het encephalon aan de infectie.

b. *Nekstijfheid*

Hierover werden de volgende mededelingen gevonden:

Von Oldershausen [1]:	meestal sterke; verschillende patiënten een lichte en sommigen in het geheel geen meningisme.
Baumann et al. [5]:	nekstijfheid ontbrak bij de abortieve vorm. Bij de meningitische vormen licht tot matig sterk.
Tyrrell en Snell [48]:	nekstijfheid bij een vierde van de bestudeerde patiënten.
Wohlrab en Höpken [50]:	meningisme duurde soms slechts enkele uren.
Hennemann [83]:	in 90% van de gevallen. Evenredig met duur van prodromaal-stadium. Heftigst in eerste 4 à 6 dagen.

De termen nekstijfheid en meningisme worden kennelijk door elkaar gebruikt, hoewel de term meningisme in 1894 door DUPRÉ werd ingevoerd als aanduiding van het syndroom: meningeale reactie bij het ontbreken van eiwit- en celverhoging in de liquor (geciteerd van GSELL [55]).

c. *Opisthotonus:*

Dit phenomeen werd volgens BAUMANN et al. [5] niet waargenomen.

d. *Overige subjectieve meningitis-symptomen*

VON OLDERSHAUSEN [1] vond dikwijls drukgevoeligheid van de supra- en infraorbitale zenuwuittredingspunten en een uitgesproken drukpijnlijkheid van de bulbus oculi. Ook de lichtschuwheid die hij bij twee derde van de patiënten waarnam en welke niet altijd berustte op een conjunctivitis, evenals het veelvuldig voorkomen van geluidsovergevoeligheid en het veelal aanwezig zijn van klachten over duizeligheid gedurende langere tijd zouden evenzovele meningitis-symptomen zijn.

e. *Kernig en Brudzinsky*

Vermeld wordt door:

VON OLDERSHAUSEN [1]:	bij bijna alle zieken een positieve *Kernig* en *Brudzinsky*. Het ontbreken hiervan pleit niet tegen een meningitis: vooral niet in het verdere beloop van de ziekte.
BAUMANN et al. [5]:	de symptomen van *Kernig, Brudzinsky en Lasègue* waren in alle meningitisgevallen licht tot matigsterk positief.

HOOGENDOORN et al. [59] berekenden het voorkomen van de symptomen nekstijfheid, *Kernig* en *Brudzinsky* I als volgt:

alle drie negatief	32%
1 of 2 symptomen positief	39%
alle 3 positief	29%

Vooral bij jongere kinderen werden deze symptomen minder vaak aangetroffen; de groep patiënten waarbij alle 3 de symptomen negatief bleken bestond voor 63% uit kinderen en voor 21% uit volwassenen.

f. *Overige objectieve meningitis-symptomen*

VON OLDERSHAUSEN [1] deed nog een onderzoek naar het kniekus-fenomeen (zittend met gestrekte knieën), dat meestal positief bleek. Het „Dreifuss fenomeen" (de rug gesteund door het achterwaarts plaatsen van de handen) was zelden positief. BAUMANN et al. [5] vermelden echter dat het spine-sign in de helft der gevallen positief was. Ook het AMOSS-sign bleek hun meestal positief.

g. *Reflexafwijkingen*

Hierover berichten:

Von Oldershausen [1]:	eigen reflexen bij enkele patiënten in het begin der ziekte verhoogd. Bij slechts 8 patiënten verzwakte reflexen en ziekelijk gedrag der „Fremdreflexe" in 3 gevallen geobserveerd.
Baumann et al. [5]:	gelukte het niet reflexverschillen of verzwakte reflexen aan te tonen, ondanks nauwgezette observatie.
Ebel en Hager [6]:	zagen een enkele maal vluchtige en in lichte mate falende buik- of patella-reflexen.
Lulofs [58]:	vond op neurologisch terrein bij zijn patiënten geen afwijkingen behoudens geringe reflex-afwijkingen.
Hoogendoorn et al. [59]:	vonden geen afwijkingen bij het onderzoek van de reflexen.
Lennartz et al. [3]:	vermelden dat het voorkomen van voorbijgaande reflexverschillen o.a. door Brohl is waargenomen.
Hennemann [83]:	zeldzaam; tijdelijk zwakkere KPR en APR.

h. *Sensibiliteitsstoornissen*

Paraesthesieën werden door 2 patiënten van Von Oldershausen [1] vermeld. Baumann et al. [5] behandelden één kind dat gedurende twee dagen lichte pijnen had in het verloop van de rechter nervus ischiadicus.

Veranderingen van de oppervlakkige en dieptesensibiliteit, van de grove kracht en de tonusverhoudingen werd bij 6 patiënten van Von Oldershausen [1] vermeld.

Baumann et al. [5] noemen met name nog het ontbreken van hyperaesthesie en versterkte dermografismus ruber.

i. *Verlammingen*

Hypotonie van de musculatuur werd door Baumann et al. [5] een enkele maal waargenomen. Deze was vluchtig en weinig uitgesproken.

Verlammingen werden niet waargenomen door Buining [60], Baumann et al. [5] (ook geen vermindering van de spierkracht, ondanks nauwgezette observatie), Bruins Slot en Engelhardt [56] en Minkenhof [57].

In de eerste mededeling over het ziektebeeld in Duitsland [31] wordt gesproken over het voorkomen van slappe verlammingen als bij poliomyelitis; in talrijke gevallen zelfs. Deze verlammingen zouden meestal

vluchtig zijn; het hele ziektebeloop zou goedaardig zijn. Volgens LENNARTZ et al. [3] zouden de ernstigere gevallen vooral zijn vastgesteld in de omgeving van Stendhal, waar ook verlammingen zouden zijn geconstateerd. Belangwekkend is de mededeling door BAUMANN et al. [5] die schrijven dat bij patiënten die niet behoorden tot de door hen beschreven epidemie, maar van wie ziektemateriaal voor virus-onderzoek elders uit Zwitserland werd opgestuurd, en waarbij poliomyelitis kon worden uitgesloten en wel E.C.H.O. type 9 virus werd gekweekt, in zeldzame gevallen voorbijgaande verlammingen werden vastgesteld van het type van de poliomyelitische parese. Deze verlammingen schenen in de regel echter passagère en goedaardig te zijn. VON OLDERSHAUSEN [1] berekent het voorkomen van verlammingen (die volgens hem langere tijd kunnen duren en van ernstige natuur kunnen zijn) op 5% (van de meer dan 100 gevallen). ODENTHAL en WUNDER [34] geven de volgende samenvatting van de afwijkingen op neurologisch gebied die zij waarnamen bij 26 epidemie-patiënten:

5 patiënten hadden verlammingsverschijnselen: een parese na 8 dagen, in één geval na 14 dagen. Deze verdwenen volledig.
4 patiënten hadden een blaasverlamming.
3 maal zagen zij een vermindering van de kracht in de quadricepsmusculatuur gecombineerd met het wegvallen van de kniepeesreflex.
1 maal was er ook een kortdurend ontbreken van de Achillespeesreflex.

HENNEMANN [83] had één patiënt, die ook encephalitistekenen had vertoond, bij welke een facialis-zwakte werd geconstateerd.

j. *Pathologische reflexen en myelitis*

BAUMANN et al. [5] en BUINING [60] zagen geen pathologische reflexen. HENNEMANN [83] zag zelden voorbijgaande pathologische reflexen.

Behalve enkele encephalitis-patiënten observeerden BRUINS SLOT en ENGELHARDT [56] ten tijde van de epidemie twee myelitis-patiënten met ernstige verlammingen. Het was echter niet met zekerheid te zeggen dat deze tot de epidemie behoorden. VON OLDERSHAUSEN [1] vermeldt het voorkomen van klinische aanwijzingen voor een myelitis bij 4 patiënten. Deze patiënten vertoonden een parese van de blaas en van de onderste extremiteiten die tijdens de opname manifest werden. Gevonden werden: vermindering van de grove kracht, verzwakte eigen-reflexen (meestal zonder sensibiliteitsstoornissen) en een duidelijke eiwit- en celverhoging in de liquor cerebrospinalis (resp. 67—100 mg % en 256 tot 8320 cellen). Deze patiënten herstelden na 2 tot 4 ziekteweken. Bij 2 patiënten waren na 2 à 3 maanden echter nog afwijkingen aan te tonen.

k. *Encephalitis en electro-encephalografisch onderzoek*

VON OLDERSHAUSEN [1], die zoals in het voorgaande ook reeds gebleken is, de kliniek van het ziektebeeld zeer uitvoerig heeft bestudeerd, vermeldt enkele gevallen.

Eén encephalitis-patiënt vertoonde ophthalmologisch geobjectiveerde dubbelbeelden, die na enkele dagen verdwenen. Twee zieken (17 en 18 jaar) hadden aanvankelijk kramptoestanden. Een van beiden was korte tijd bewusteloos en nog 2 dagen somnolent. Bij electroencephalografisch onderzoek werd een haard gevonden in de rechter hemisfeer die bij een controle-electro-encephalogram terugging. In twee andere gevallen werden ook haarden vermoed op grond van het electro-encephalogram. Overigens werden bij 19 van de 50 electro-encephalografisch onderzochte patiënten lichte tot matig sterke algemene veranderingen vastgesteld. Deze correleerden niet met de pleocytose, de eiwitspiegel of de mastix-reactie van de liquor cerebrospinalis. Op grond hiervan concludeert Von Oldershausen tot een diffuze hersenbeschadiging ten gevolge van een begeleidende encephalitis. Voorts zouden volgens hem hiervoor pleiten de buitengewoon heftige voorhoofdspijn, de pijn achter de oogholten (soms gepaard gaande met een slechts lichte pleocytose) en de ook na langere tijd nog bestaande psychische veranderingen zoals concentratie-zwakte en gedragsstoornissen. Baumann et al. [5] namen bij enkele kinderen bewustzijnsveranderingen waar, echter niet meer dan een lichte somnolentie. Verder vermelden zij het voorkomen van kortdurende lichte trekkingen in de gelaatsmusculatuur bij 2 patiënten. Lulofs [60] bericht, dat het sensorium op een enkele uitzondering na ongestoord was. Van de 38 patiënten van Ebel en Hager [6] heeft één patiënt (subjectief) dubbelzien vertoond. Rotem [54] nam geen abnormale neurologische verschijnselen waar; met name geen hallucinaties, desoriëntatie en bewusteloosheid. Minkenhof [57] zag geen encephalitische verschijnselen.

Gsell [55] is van mening, dat meningitis serosa in het algemeen bijna altijd gepaard gaat met encephalitis. Hij stoelt deze mening op de histologische onderzoekingen van Pette, die tot de conclusie kwam, dat virusinfecties van het centraal zenuwstelsel in de regel vergezeld gaan van encephalitis. Het is misschien mogelijk dat de uiteenlopende bevindingen overbrugd kunnen worden door de epidemiologie. Aanwijzingen in deze richting geven Lennartz et al. [3], die vermelden dat in Italië ook ernstiger ziektebeelden met voorbijgaande aandoeningen van het centraal zenuwstelsel werden geconstateerd. Laatstgenoemde ziektebeelden zouden echter vooral eerst in de tweede helft van de epidemie zijn opgetreden.

Ook vermelden zij, dat behalve het voorkomen van ernstigere ziektebeelden in de omgeving van Stendhal, daar een verschuiving van de ziekteleeftijd naar de volwassenen toe is waargenomen. Trüb en Posch [82] die ambtelijk bemoeienis hebben met een gebied rond Düsseldorf dat 5.000.000 inwoners bevat, kwamen geen complicaties ter ore.

1. *Complicaties*

Ebel en Hager [6] namen in aansluiting aan de ziekte één maal een recidief van een tuberculeuze meningitis en één maal een verhoging van

de toxoplasmose-titer waar (postnataal verworven). Zij besluiten tot de mogelijkheid van een provocatief effect op andere infecties van de meningen, hoewel in het laatste geval van phaenocopie sprake kon zijn geweest.

§ 18. *Afwijkingen van de liquor cerebro-spinalis*

Betreffende de indicatie voor het verrichten van lumbaal-punctie merken Bruins Slot en Engelhardt [56] op dat ten tijde van de epidemie de combinatie van nekstijfheid en exantheem een diagnostische lumbaalpunctie overbodig maakten.

De *liquordruk* wordt als volgt beschreven:

Von Oldershausen [1]:	zelden verhoogd.
Baumann et al. [5]:	duidelijk verhoogd.
Odenthal en Wunder [34]:	meestal iets verhoogd.
Rotem [54]:	vaak iets verhoogd.
Bruins Slot en Engelhardt [56]:	meestal matig verhoogd.
Hennemann [83]:	meestal iets verhoogd, enkele gevallen boven 300 mm.

Het *aspect van de liquor* was volgens:

Baumann et al. [5]:	meestal helder tot licht opalescent, soms vormde zich na enige tijd een spinragje.
Ebel en Hager [6]:	matig troebel.
Odenthal en Wunder [34]:	helder, soms vormde zich een spinragje.
Dodd [46]:	troebel.
Bruins Slot en Engelhardt [56]:	helder tot licht opalescent, bij twee patiënten vormde zich een netje in de liquor.
Hennemann [83]:	helder tot licht troebel.

Het *aantal cellen* wordt bijna zonder uitzondering als opvallend hoog opgegeven:

Lennartz et al. [3]:	uitgesproken pleocytose, tot 10.000 cellen.
Baumann et al. [5]:	opvallend hoog voor sereuze meningitis, gemiddeld 1590 (van 41—8448) cellen.
Hennemann [83]:	meestal > 500. In 44% tussen 1000 en 3000.

Ebel en Hager [6]:	verhoging van voornamelijk neutrophiele cellen: > 500 cellen bij 18 patiënten, hiervan 12 met meer dan 1000 cellen (totaal 18 patiënten).
Nihoul en Quersin-Thiry [28]	bij meningitische vorm van de ziekte: van 50 tot > 3000 cellen.
Odenthal en Wunder [34]:	anders dan bij poliomyelitis hierbij massieve celvermeerdering. Gewoonlijk 2000 cellen, afhankelijk van het tijdstip van lumbaalpunctie.
Tyrrell en Snell [48]:	verhoogd aantal cellen bij alle gehospitaliseerde patiënten, overwegend lymphocyten (50 tot 1584 cellen).
Wohlrab en Höpken [50]:	opvallend hoge celgetallen tussen 1000 en 7000 cellen.
Garnett et al. [53]:	hoge celgetallen (200—1000 cellen).
Rotem [54]:	cellen: normaal bij 21 en verhoogd bij 79 patiënten, van welke: 33 van 5— 100 cellen 35 van 101— 500 cellen 6 van 501—1000 cellen 5 van 1000—2593 cellen
Bruins Slot en Engelhardt [56]:	van 200—5000 cellen.
Minkenhof [57]:	aantal cellen hoger dan gewoonlijk bij meningitis serosa. Vaak meer dan 3000, soms 7000 cellen.

Betreffende de relatie van *pleocytose* en *ziekteduur* wordt aangegeven door:

Von Oldershausen [1]:	direct na opname tussen 2 en 4480 cellen. Maximale pleocytose tussen 2e en 12e ziektedag, gemiddeld na 6,1 dagen. Soms enkele dagen na hoog celgetal al weer waarden van 40 tot 200. Deze waarden bleven soms meerdere weken aantoonbaar zonder dat subjectieve of objectieve ziekteverschijnselen bestonden. Gemiddeld duurde de pleocytose 2 à 3 weken. In 1 geval was er een rest

	pleocytose van 89 cellen op de 67e dag en in een ander geval nog 19 cellen op de 151e dag.
HENNEMANN [88]:	bij ontslag (na ± 3 à 4 weken) bij 75% van de patiënten minder dan 50 cellen. Bij de overigen 50 tot 100 cellen per mm^3. Eiwit bij ontslag: normaal of onbetekenend verhoogd.
BAUMANN et al. [5]	langzame normalisering van het celgehalte over 3 à 4 en meer weken.
EBEL en HAGER [6]:	aantal cellen nam langzamerhand af. Herstel in 2 à 3 weken.
CRAWFORD et al [41]:	cellen (bij 10 zuigelingen) van 10—376. Bij herhaalde lumbaalpunctie na 7 à 14 dagen: 2 tot 14 cellen.

Enkele gevonden *maxima:*

VON OLDERSHAUSEN [1]:	10.370 (gemiddelde maximaal waarde: 1460 cellen).
EBEL en HAGER [6]:	2100 op de 5e ziektedag.
NITSCH [8]:	tot meer dan 6000 cellen in een enkel geval.
ODENTHAL en WUNDER [34]:	in één geval 8000 cellen.
DODD [46]:	tot 2000 cellen.
HENNEMANN [88]:	in een geval: 24.000 cellen!

De *verdeling ván de cellen* wordt beschreven door:

ODENTHAL en WUNDER [34]:	als: ten dele lympho-, ten dele leucocytair.
TYRRELL en SNELL [48]:	overwegend lymphocytaire cellen.
WOHLRAB en HÖPKEN [50]:	zeer karakteristiek overwegend cellen van het lymphocytaire, monocytaire type.
ROTEM [54]:	in 3 gevallen < 35% lymphocyten in 76 gevallen 50 tot 100% lymphocyten.

Enkele onderzoekers vermelden het ziekte-*stadium* bij hun uitkomsten:

LENNARTZ et al. [3]:	in het begin half om half segmentkernige en mononucleaire cellen.

Von Oldershausen [1]:	eerste dagen overwegend segmentkernige leucocyten (tot 80%). In tweede ziekteweek meer eenkernige cellen; naast lymphocytaire ook grote mononucleaire cellen.
Baumann et al. [5]:	bij eerste puncties gemiddeld 28% mononucleaire cellen. Later steeg het aandeel van de lymphocyten geleidelijk.
Ebel en Hager [6]:	de verhouding tussen lymphocyten en leucocyten bleef gelijk in het ziektebeloop.
Crawford et al [41]:	bij eerste lumbaalpunctie 25 tot 100% lymphocyten (zuigelingen).
Hennemann [83]:	begin: bij 60% van het begin af overwegend mononucleair bij 10% gelijk aandeel van poly- en mononucleaire cellen bij 30% overwegend segmenten. Verdere verloop: polynucleose wordt lymphocytose.
Garnett et al. [53]:	eerst overwegend polynucleairen, later in de ziekte overwegend lymphocyten.
Bruins Slot en Engelhardt [56]:	begin voornamelijk segmenten, later vermeerdering van lymphocyten.

Over de *eiwitreacties* van de liquor werden de volgende gegevens gevonden:

Lennartz et al. [3]:	eiwitwaarden meestal normaal, zelden in het begin een initiële eiwitvermeerdering.
Von Oldershausen [1]:	tussen de 16 en 100 mg %. Gemiddeld 39 mg %. Maximaalwaarde in eerste ziekteweek.
Baumann et al. [5]:	totaaleiwit matig verhoogd: gemiddeld 53 mg% (25 tot 120). Normalisering verliep relatief snel.
Ebel en Hager [6]:	eiwitverhoging was opvallend gering: slechts bij 7 van de 38 patiënten meer dan 36 mg %.
Odenthal en Wunder [34]:	totaaleiwit matig verhoogd.
Crawford et al [41]:	proteïne: normaal.

Dodd [46]:	totaaleiwit licht verhoogd.
Tyrrell en Snell [48]:	in 4 van de 6 gevallen verhoogd eiwitgehalte.
Rotem [54]:	eiwit normaal bij 59 en verhoogd bij 41 patiënten. Bij de laatsten: 20 maal 36 tot 50 mg % 13 maal 51 tot 100 mg % 8 maal 101 tot 150 mg %.
Bruins Slot en Engelhardt [56]:	weinig verhoogd.

Een enkele maal is een onderzoek gedaan naar de samenstelling van het totaaleiwit. Op een gemiddelde totaaleiwitwaarde van 53 mg % vonden Baumann et al. [5] gemiddeld 9,1 mg % globuline. Het eiwit-quotient bedroeg gemiddeld 0,21. Von Oldershausen [1] heeft enkele liquores geanalyseerd met behulp van de *papierelectrophorese*. Hij vond geringe albumine-verhoging en overwegend vermeerdering van gammaglobuline.

Een *dissociation albumino-cytologique* werd niet gevonden (Ebel en Hager [6]). Rotem [54] schrijft eveneens dat een verhoogd eiwitgehalte altijd gepaard ging met een pleocytose.

Von Oldershausen [1] vond normale mastix-curven of geringe „Linkszacken". Ebel en Hager [6] vonden eveneens physiologische mastixcurven. De goudsolcurven door Baumann et al. [5] verricht, leverden 3 maal een meningitische rechtsverschuiving, 9 maal een lichte middenstandige „Zacke" en 8 maal een normale uitkomst.

Betreffende de *suiker* en *natriumchloride-bepalingen* vermelden:

Von Oldershausen [1]:	normale waarden van beide.
Baumann et al. [5]:	suikergehalte gemiddeld 69 mg %.
Ebel en Hager [6]:	suiker: geen veranderingen.
Odenthal en Wunder [34]:	suiker: ongeveer normaal.
Crawford et al [41]:	suiker en chloride: normaal.
Dodd [46]:	suiker en chloride: normaal
Bruins Slot en Engelhardt [56]:	suiker ½ à ⅔ van het bloedsuikergehalte; bij één patiënt gedaald tot ¼ van het bloedsuikergehalte.

Von Oldershausen [1] stelde vast, dat meningisme geen zekere graadmeter voor de hoogte van de pleocytose was: soms was er bij sterk meningisme geen drukverhoging en geen celvermeerdering en soms waren bij het ontbreken van meningisme meer dan 800 cellen in de liquor. Ook nam hij celvermeerdering waar enige dagen nadat het meningisme al verdwenen was.

Bij de door Baumann et al. [5] beschreven, minder ernstig verlopende ziektevormen, zouden liquorveranderingen ontbroken hebben. Nihoul en

Quersin-Thiry [28] echter vermelden dat wel afwijkingen in de liquor werden gevonden bij de als zomergriep verlopende ziektevormen. Ook Bruins Slot en Engelhardt [56] maken melding van een patiënt die wegens een otitis werd opgenomen en een exantheem kreeg zonder meningitis-symptomen, bij wie de liquor 400 cellen bleek te bevatten! Elders [65] vermelden zij, dat enkele zieken die wegens hoofdpijn en hoge koorts en niet of nauwelijks waarneembare nekstijfheid opgenomen werden toch dezelfde liquorafwijkingen bleken te hebben als de meningitis-patiënten.

Op grond van een aantal liquorbevindingen menen Ebel en Hager [6] dat de meningitis reeds bij de eerste koortstop manifest geworden is. Slechts eenmaal werd een duidelijke celverhoging geconstateerd bij de tweede koortstop (van 297 op 1250 cellen). Hennemann [83] zag verschillende malen dubbeltoppige koortscurven. De tweede koortstop werd niet altijd begeleid door een verslechtering van het liquorbeeld.

§ 19. *Reconvalescentie-stadium en ziekteduur*

Baumann et al. [5] berekenden de gemiddelde duur van de meningitische gevallen. Zij komen op 6,6 (2 tot 12) dagen bij monofasisch temperatuurbeloop en op 8 (6 tot 11 dagen) bij difasisch temperatuurbeloop. De reconvalescentie duurde echter langer. Kinderen kregen vaak weer hoofdpijn na 2 à 3 weken als ze opzaten in bed of teveel gelezen hadden. Ook constateerden zij een snelle vermoeibaarheid en duizeligheid bij het opstaan. Van de 24 kinderen kon na 4 weken slechts één kind met een volledig normale liquorstatus worden ontslagen. Het verloop was dus uitgesproken subacuut, in tegenstelling tot het verloop bij de niet-meningitische gevallen die na korte tijd weer geheel hersteld leken. Hennessen [32], die een laboratorium-infectie doormaakte, constateerde bij zichzelf een 3 tot 5 weken durende verhoogde slaapbehoefte, tijdens het reconvalescentie-stadium. Dodd [46] besluit dat er een aanzienlijke uitputting kan zijn, maar dat de reconvalescentie ongecompliceerd verloopt. Ook Garnett et al. [53] berichten, dat al hun patiënten zijn hersteld. Nihoul en Quersin-Thiry [28] vermelden een opmerkelijke neiging tot instorting. Lulofs [58] noemt als directe restverschijnselen een intense moeheid met soms slapeloosheid. Von Oldershausen [1] constateerde het aanhouden van subjectieve klachten gedurende enkele dagen tot enkele weken. Enkele patiënten zouden gedurende verscheidene maanden hoofdpijn houden in samenhang met vegetatieve stoornissen of ook een aanhoudende restpleocytose in de liquor. Hennemann [83] zag na verloop van enige tijd geen psychische veranderingen. Wel kwamen meermalen de patiënten bij hem terug wegens hoofdpijn. Deze reageerde goed op vaatverwijdende middelen en was dus van functioneel-angiospastisch karakter.

Ebel en Hager berekenden de ziekteduur van hun meningitis-kinderen op 2 à 3 weken. Buining [60], die als huisarts alle ziektevormen meemaak-

te, komt zoals begrijpelijk is tot een ziekteduur van 3 à 4 dagen in de meeste gevallen. Een enkele maal (bij volwassenen) zou de ziekte tot 3 weken duren.

§ 20. *Ziektevormen*

De meeste onderzoekers vermelden het voorkomen van lichte en abortieve ziektevormen (Dodd [46], Monthly Bulletin [51]). Huisman [63] bericht het voorkomen van veel lichte gevallen met alleen koorts en braken of hoofdpijn, die soms slechts uit het epidemiologisch verband te herkennen zouden zijn geweest. Kamps [62] deelt mee, dat de minderheid van de patiënten duidelijke nekstijfheid of andere verschijnselen van meningitis vertoonde. Een enkele van zijn patiënten werd opgenomen. De neuroloog vond bij hen de beschreven liquorafwijkingen. Meningitis is dus klinisch meestal niet duidelijk, besluit hij. Lyle[49], eveneens huisarts, vermeldt het voorkomen van veel „formes frustes" met voorbijgaande hoofdpijn, een stijve nek, keelpijn en rugpijn. De echt zieken zouden acute spierpijn en spiergevoeligheid, erge hoofdpijn en tekenen van meningoencephalitis hebben.

Wohlrab en Höpken [50] vermelden dat de abacteriële meningitis volgens inlichtingen hun door algemene practici verstrekt, slechts één uitdrukkingsvorm van de infectie was. Minstens 10 maal zoveel zouden, als erop gelet werd, vooral onder de gezinsleden, infecties van het type herpangina zijn voorgekomen. Voorts zou bij kinderen een beeld zijn waargenomen, gekenmerkt door een enantheem en vluchtige morbelliforme exanthemen of bovenbuikklachten.

Ook Nihoul en Quersin-Thiry [28] onderscheiden meer dan één ziektevorm. Naast patiënten met meningitis-symptomen, met of zonder rubeolaachtig exantheem, koorts, hoofdpijn, lendenpijn, nekstijfheid, ernstige spierpijn, braken, photophobie, soms conjunctivitis en een uitgesproken pleocytose, onderscheiden zij een categorie van patiënten die met het beeld van een zomergriep ziek zijn geweest: soms met koorts, niet met meningeale symptomen en wel met liquorafwijkingen gepaard gaande.

Baumann et al. [5] konden duidelijk twee vormen onderscheiden, de abortieve en de volledige ziektevorm. Van het totaal aantal ziektegevallen zou 84% abortief zijn verlopen. Zij sommen als verklaringsmogelijkheden op:

a. E.C.H.O. type 9 virus heeft primair slechts minimaal neurotrope eigenschappen.
b. Het virus is samengesteld uit varianten van welke de ene minder, de ander meer neurotroop is.
c. De besmettingsdosis kan een rol spelen.
d. „Stille Feiung" kan een rol spelen.

Von Oldershausen[1] vermeldt het beloop van de epidemie in een goed

geobserveerd kindertehuis in Berlijn waar 49 kinderen waren ondergebracht. Van deze kinderen kregen 33% de meningo-encephalitische ziektevorm. Bij de helft verliep de infectie abortief (23 kinderen klaagden verscheidene dagen over hoofdpijn, hadden subfebriele tot febriele temperatuur, verder meestal tonsillitis en soms ook neiging tot braken). Bij een achtste deel was er sprake van een subklinisch ziektebeloop: bij rectaal onderzoek werden temperaturen boven de 37,5° C. geconstateerd.

Hansen deelt de coxsackie-infecties van de mens in als volgt:

1. inapparente infectie.
2. lichte, met koorts gepaard gaande infectie („minor illness", zomergriep).
3. epidemische myalgie.
4. meningitis serosa.
5. herpangina.
6. gastro-enteritis (nog niet geheel zeker).

De onder de punten 1, 2, 4 en 5 genoemde beelden zouden volgens de literatuur dus zijn waargenomen gedurende de epidemie 1956 van het E.C.H.O. type 9 virus.

§ 21. *Therapie*

Specifieke therapie is niet bekend (Bruins Slot en Engelhardt [56], Dodd [46]).

Symptomatische therapie: alle klinici zijn het er over eens, dat lumbaalpunctie directe vermindering van de klachten ten gevolge had:

Von Oldershausen [1]:	hoofdpijn, nekstijfheid en koorts verminderden meestal (soms plotseling) na lumbaalpunctie, hoewel de liquordruk zelden verhoogd was.
Baumann et al. [5]:	in alle gevallen was er direct na de lumbaalpunctie een sterke verbetering van de hoofdpijn, die echter na 12 tot 24 uur meestal weer iets sterker was, doch niet meer zo hevig als oorspronkelijk (afgenomen hoeveelheid 15 à 20 cc).
Ebel en Hager [6]:	lumbaalpunctie bracht vaak al subjectieve verbetering.
Odenthal en Wunder [34]:	direct na lumbaalpunctie was er een sterke teruggang van de klachten.
Rotem [54]:	lumbaalpunctie gaf vaak verbetering van de hoofdpijn.

Overigens wordt slechts gesproken van het gebruik van antineuralgica, antipyretica en ijsblazen. BUINING schrijft bij braken verbetering te hebben gezien van Pavyco-suppositoria.

De invloed van het toedienen van hoge dosis vitamine C op het beloop van de ziekte is niet nagegaan. Wel is dit door GSELL [33] bij poliomyelitis-infecties bestudeerd. Hij concludeerde, dat hij geen invloed hiervan kon vaststellen.

De duur van de hospitalisatie bedroeg voor de patiënten van BAUMANN et al. [5] als regel 4 weken of langer. Zij adviseerden de kinderen nog 4 weken niet naar school te sturen en veel bedrust te laten houden. Ook werd hun patiënten de raad gegeven het eerste halfjaar na de ziekte geen sport te beoefenen.

§ 22. *Prognose*

Deze luidt bij alle schrijvers over het ziektebeeld: gunstig. VON OLDERSHAUSEN [1] maakt echter een voorbehoud. Hoewel hij geen sterfgevallen meemaakte, bleven er een aantal gevallen met zware, verscheidene weken (respectievelijk maanden) aanhoudende restbezwaren. Ook vertoonden verschillende patiënten een vertraagde reconvalescentie en enkele hernieuwde koortstoppen. Bij een na-onderzoek van 25 patiënten (6 tot 21 weken na ontslag uit het ziekenhuis) werden nog klachten aangegeven als hoofdpijn, misselijkheid, duizelingen, vergeetachtigheid, concentratiezwakte, lichte vermoeibaarheid, en bezwaren die overeen kwamen met de door BONHOEFFER beschreven hyperaesthetisch emotionele zwaktetoestand. Talrijke kinderen bleken karakterveranderingen te hebben ondergaan. Zij waren agressief, querulant en ongeremd geworden en vertoonden ook aanpassingsmoeilijkheden thuis en op school.

DERDE GEDEELTE

Epidemiologie

§ 1. *Incubatietijd, besmettingsindex en besmettingsmechanisme*

Over de incubatietijd werden de volgende gegevens gevonden:

VON OLDERSHAUSEN [1]:	uit familie-infecties is te vermoeden dat deze 4—14 dagen bedraagt.
BAUMANN et al. [5]:	verschil tussen ziektegevallen in een gezin was ± 1 week. Enkele preciese observaties: één maal 8 dagen, één maal 15 dagen (in één gezin drie zusters tegelijk ziek na ander ziektegeval).
HENNESSEN [32]:	5 dagen (na laboratoriuminfectie).
ODENTHAL en WUNDER [34]:	in twee gevallen: 6 en 10 dagen.

ROTEM [54]:	tijd tussen primaire en secundaire ziektegevallen in één gezin was 6 tot 10 dagen.
HOOGENDOORN et al. [59]:	bij drie geïsoleerde gevallen: resp. 6,7 en 7 dagen.

De besmettingsindex wordt door alle schrijvers zeer hoog genoemd, in het bijzonder in gesloten gemeenschappen als gezinnen en kindertehuizen. Bij de epidemie in het reeds genoemde Berlijnse kindertehuis neemt VON OLDERSHAUSEN [1] een besmettingsindex van 100% aan. Van de 11 bij de directe verzorging betrokken personen werden 6 in lichte mate ziek. Het overige personeel dat met de kinderen nauwelijks in aanraking kwam kreeg geen klachten.

GARNETT et al. [53] beschrijven een epidemie tijdens de nazomer van 1955 in East Suffolk. In een populatie van 5500 mensen werden 130 gevallen vastgesteld, afkomstig uit 90 huishoudingen.

TRÜB en POSCH [82] berichten dat de eerste ziektegevallen in 1956 in de omgeving van Düsseldorf zich voordeden in een kindertehuis, waar 10 kinderen de ziekte doormaakten in februari en maart 1956. Door gemeenschappelijk schoolbezoek met kinderen die niet in dit tehuis verbleven zou de infectie zich in de omgeving verbreid hebben. Einde juni en begin juli 1956 werd hetzelfde ziektebeeld waargenomen in een vluchtelingenkamp. De morbiditeit hier bedroeg 14.46%. In juli was de morbiditeit in de stad waar dit kamp was gevestigd, hoog. In een dorp in de omgeving van Düsseldorf werd de morbiditeit geschat op 54%. Schrijvers berekenden de morbiditeit voor een grote industriestad en schatten het voorkomen van abacteriële meningitis op 1% bij de stadsbevolking.

BAUMANN et al. [5] schatten het aantal zieken van het dorp waar de beschreven epidemie werd waargenomen op ± 150 (900 inwoners). De besmettingsindex in de besmette gezinnen bedroeg 55%; gesplitst naar kinderen en volwassenen (>20 jaar) resp. 80% en 33%. Het in de tijd gelede ziek worden van de gezinsleden (door ons als besmettingspatroon van het gezin beschreven [70]) was opvallend: na het eerste zieke gezinslid volgde na ± 6 à 7 dagen de overige gezinsleden. Op grond hiervan concluderen zij een druppeltjes-infectie of een faecale besmetting. Het enge wooncontact zou in ieder geval een hoofdrol spelen bij het verbreiden der besmetting. In bedrijven waar personen uit besmette dorpen werkten zijn geen verdere ziektegevallen waargenomen. Bij de huisdieren werden geen bijzondere ziekten waargenomen. Een zwembad was niet in het dorp aanwezig en de school was gesloten in verband met de vakantie. Bij de verzorging met water en levensmiddelen waren geen gemeenschappelijke factoren voor een besmetting aan te wijzen. De 28 in het ziekenhuis opgenomen patiënten gaven niet tot secundaire ziektegevallen onder het verplegend personeel aanleiding. Dit laatste wordt ook gemeld door EBEL en HAGER [6] voor hun 38 opgenomen zieke kinderen. Bij 18 hiervan wer-

den eveneens overeenkomstige ziekten aangegeven in hun omgeving.

Nihoul en Quersin-Thiry [28] maken melding van het voorkomen van veel secundaire en multipele familiegevallen bij de epidemie in 1956 in België. Betreffende de besmettingswijze werd in Duitsland aanvankelijk vermoed dat het virus waarschijnlijk met de voeding werd opgenomen. Hennessen [32] neemt aan, dat er blijkbaar sprake is van een faecale besmettingswijze: de in een ziekenhuis opgenomen patiënten werden praktisch nooit tot een besmettingsbron, terwijl de bevolkingsgroepen waarvan de woonomstandigheden in sanitair opzicht ontoereikend waren, ware infectiehaarden vormden. Aangezien gelijksoortige epidemieën ontmoet werden bij bevolkingsgroepen die voor hun watervoorziening waren aangewezen op een bron, en bij degenen die hun water uit een centrale waterleiding kregen, sluit hij een besmetting via het watergebruik uit.

De besmettingsindex bij hygiënisch onder slechte voorwaarden levende kinderen van een speelgemeenschap was 50%. *De besmettelijkheid* van het virus acht hij matig groot: alleen bij besmetting met massieve doses resulteert een manifeste infectie. Odenthal en Wunder [34] spreken van een grote infectiositeit, getuige de uitbreiding van de infectie in het gezin. Ook Dodd [46] vermeldt het regelmatig voorkomen van multipele gevallen in familie-groepen, evenals Tyrrell en Snell [48] en Rotem [54]. De laatste concludeert uit het continue in behandeling komen van nieuwe gevallen ook een besmetting door contact, inplaats van eenzelfde bron voor alle zieken. Bruins Slot en Engelhardt [56], Huisman [63] en Minkenhof [57] zijn eveneens getroffen door de uitbreiding van de besmetting in de gezinnen. Lulofs [58] duidt het reeds genoemde besmettingspatroon van de gezinnen aan en spreekt van grote vatbaarheid, speciaal onder de jongeren. Als infectie-wijze neemt hij een besmetting door contact of via druppeltjes in de lucht aan. De besmettingsindex van de gezinnen wordt door Hoogendoorn et al. [59] berekend op 22,2% (vermoedelijk echter hoger). Bij de categorie 0—4-jarigen van de besmette gezinnen werd 49,1% secundair ziek. Met de leeftijd was er een geleidelijke afneming van dit percentage tot 8,4% secundair zieken bij de leeftijdsgroep van 30-jarigen en ouder. Zij concluderen hieruit een besmettingsindex van ten minste 49% onder de heersende epidemiologische verhoudingen.

Een merkwaardige uitzondering in het koor van meldingen over de hoge besmettingsindex van de gezinnen is de mededeling van Crawford et al. [41]. Bij informatie bleken er geen andere zieken te zijn in de families van de 10 reeds in 1954 tijdens een kleine epidemie ziek geworden zuigelingen.

§ 2. *Verdeling naar leeftijd en geslacht*

Betreffende de leeftijdsverdeling werden de volgende opgaven gevonden:

Von Oldershausen [1]:	duidelijke voorkeur voor kinderen en adolescenten. Leeftijd varieerde tussen 5 en 55 jaar. Tussen de 12 en 22 jaar: een top. Gemiddelde leeftijd van alle zieken: 17,8 jaar.
Lennartz et al. [3]:	voorkeur voor kinderleeftijd.
Baumann et al. [5]:	jongste patiënt: 1 jaar. Oudste: 47 jaar. Van het geheel van besmette gezinnen 80% van de kinderen en 33% van de volwassenen ziek. Gemiddelde leeftijd van kinderen met meningitis 9,7 jaar. Gemiddelde leeftijd van de volwassenen (> 20 jaar) met meningitis: 25,8 jaar. Deze leeftijdverdeling was dezelfde bij de abortieve ziektevorm.
Ebel en Hager [6]:	opnamen in kinderkliniek: 28 kinderen tussen 5—14 jaar. 8 kinderen van 3 en 4 jaar. 2 kinderen van 3 jaar.
Hennessen [32]:	predilectie voor leeftijd tussen 4 en 8 jaar. Ook zuigelingen en volwassenen ziek. Oudste patiënt 56 jaar.
Odenthal en Wunder [34]:	vooral kinderen en jonge volwassenen, evenals bij poliomyelitis. In beschreven serie oudste geval 34 jaar.
Dodd [46]:	vooral kinderen en jonge volwassenen.
Wohlrab en Höpken [50]:	0— 1 jaar 6 1— 5 jaar 8 6—15 jaar 26 16—25 jaar 30 26—45 jaar 22 45 jaar 1 } gevallen van abacteriële meningitis Bij jongste leeftijdsklassen echter meer lichtere vormen van het ziektebeeld.
Garnett et al. [53]:	alle leeftijden tot 50 jaar. 40% van de gevallen in de leeftijd van 5—11 jaar en ook een top in de leeftijd van 19—29 jaar.
Rotem [54]:	toppen in de groep 6 tot 10 en 21 tot 30-jarigen.
Minkenhof [57]:	jonge kinderen en jonge volwassenen (oudste patiënt 41 jaar).

Hoogendoorn et al. [59]:	5—9-jarigen het meest. Jongste patiënt: 4 maanden. Oudste patiënt: 62 jaar.
Buining [60]:	90% van de gevallen zijn kinderen van allerlei leeftijden. Niet gezien bij zuigelingen, wel bij jonge volwassenen. Oudste patiënt 38 jaar.
Huisman [63]:	meer dan twee derde van de patiënten jonger dan 16 jaar. Jongste: 10 maanden. Oudste: 57 jaar.

De verdeling van de *geslachten* wordt als volgt opgegeven:

Von Oldershausen [1]:	geen voorkeur; 39 mannen, 36 vrouwen.
Lennartz et al. [3]:	bij jeugdige patiënten voorkeur voor mannelijk geslacht (2 : 1).
Baumann et al. [5]:	van alle familieleden: 62% van de mannen en 46% van de vrouwen ziek. Bij de meningitische gevallen was de verhouding mannen : vrouwen = 2,27 : 1.
Ebel en Hager [6]:	bij de 38 opgenomen kinderen was de verhouding jongens : meisjes = 27 : 11 = ca. 2,5 : 1.
Odenthal en Wunder [34]:	mannen : vrouwen = 2,5 : 1.
Wohlrab en Höpken [50]:	gelijkmatig over beide geslachten verdeeld.
Rotem [54]:	58 mannen en 42 vrouwen.

§ 3. *Invloed van uitwendige factoren*

Invloed van stress-factoren, zoals oververmoeidheid, tonsillectomie, traumata, zonnesteek en (andere) infectieziekten die tot vermindering van de weerstand leiden, kon door Baumann et al. [5] niet worden vastgesteld. Dit in tegenstelling tot poliomyelitis, zoals zij beweren.

Hoogendoorn et al. [53] gingen de invloed op het percentage secundaire ziektegevallen na van de gezinsgrootte, de welstand, de zindelijkheid en de woontoestand. Het bleek, dat al deze uitwendige factoren geen invloed hadden.

§ 4. *Gebondenheid aan het jaargetijde*

De opgaven kunnen aldus overzichtelijk worden weergegeven:

1954:

Crawford et al [41]:	alle ziektegevallen in augustus en september.

1955:

Garnett et al. [53]:	begin in september. Uitsterven in begin november.
Von Oldershausen [1]:	in late zomer en herfst van 1955 talrijke zieken opgenomen, die gediagnostiseerd werden als aparalytische poliomyelitis, hoewel een gedeelte ervan een voor poliomyelitis hoog aantal cellen in de liquor vertoonde.

1956 Engeland:

Rotem [54]:	begin in Leicester op 4 juli. In de stad: top in augustus. Op het land: top in oktober.

1956 Nederland:

Hoogendoorn et al. [59]:	eerste geval 20 juli, laatste 21 oktober. In de week van 5 tot en met 11 augustus maximum.
Buining [60]:	ziektefrekwentie van 16 tot 24 juli het grootst.
Kamps [62]:	vermoedelijk hoogtepunt in Meppel omstreeks 22 juli (gedurende dat weekeinde zag schrijver (huisarts) meer dan 30 patiënten).

1956 België:

Nihoul en Quersin-Thiry [28]:	tussen juni en november talrijke gevallen.

1956 Duitsland:

Von Oldershausen [1]:	in juli reeds enkele gevallen in Berlijn. Vooral in augustus tot oktober. Mogelijk in april en mei hetzelfde beeld: toen 5 gevallen opgenomen met aseptische meningitis.
Lennartz et al. [3]:	(Hamburg) seizoensverdeling als bij poliomyelitis; met een karakteristieke herfsttop.
Ebel en Hager [6]:	van september tot november in Keulen en omgeving.
Hennessen [32]:	van juli tot oktober in Düsseldorf en omstreken.

1956 Zwitserland:

Baumann et al. [5]:	eind juli, begin augustus eerste patiënten bij de huisartsen. Snelle uitbreiding in het dorp. Tot begin september dagelijks nieuwe gevallen, nadien snelle teruggang. Laatste meningitis-geval op 11 oktober 1956.

In een studie over jaargetijde en weersgesteldheid bij epidemische ziekten vond DONLE [25] voor de poliomyelitis dat de hoogte van de curve in de zomer direct evenredig was aan het aantal zuivere warme lucht-dagen (correlatie was 76%).

§ 5. *Nut van isolatie en quarantaine*

HOOGENDOORN et al. [59] isoleerden hun patiënten zoveel als in hun vermogen lag. Desondanks werd 22,2% van de gezinsleden van de patiënten secundair ziek. Zij concluderen hieruit het besmettelijk zijn van de patiënten in het incubatie-stadium. De patiënten van BAUMANN et al. [5] werden 4 weken geïsoleerd, terwijl de contactpersonen 14 dagen in quarantaine werden gesteld. Voorts werd de melk van de boeren gepasteuriseerd. Zij menen dat hierdoor een bijdrage is geleverd tot het beperken van de ziekte tot het dorp (900 inwoners). Alleen in het dorp heeft zich een epidemie gemanifesteerd, terwijl in het gebied met 400.000 inwoners, waarmee het dorp een intensieve uitwisseling onderhoudt, zich slechts sporadische gevallen hebben voorgedaan.

§ 6. *Morbiditeit*

Na de epidemie van 1956 in Neder-Saksen deden WOHLRAB en HÖPKEN [59] een onderzoek naar de immuniteit tegen het door hen geïsoleerde verwekkers-type, bij meer dan 500 één- tot veertien-jarige kinderen die sedert oktober 1956 door een kinderarts werden behandeld. Meer dan 30% van deze kinderen bleken een infectie met het virus te hebben meegemaakt. HOOGENDOORN et al. [59] berekenden ook de morbiditeit voor een huisartsenpraktijk. Deze bedroeg voor alle leeftijden tezamen 5,1%. Er was een regelmatige geleidelijke afneming van de morbiditeit van de 0-jarigen (19,4%) tot de categorie van 30 jaar en ouder (0,8%). Zij vermelden ook een fenomeen, waarvoor zij geen verklaring konden vinden, namelijk de geleidelijke toeneming van de gemiddelde leeftijd met het beloop van de epidemie. Deze bedroeg voor 5 perioden achtereenvolgens 6, 11, 12, 14 en 16 jaar.

Een indruk van de morbiditeit geven ook BUINING [60] (van begin juli tot 7 augustus 1956 in Leersum reeds bijna 200 patiënten gezien) en HUISMAN [63]: in korte tijd werd ruim 7% van de bevolkingsgroep tot 22 jaar aangetast.

VIERDE GEDEELTE

Geschiedenis van het ziektebeeld

§ 1. *Naam*

GSELL [55] schrijft dat WALLGREN in 1951 voor een referaat als titel koos: „De aetiologie van de encephalomeningitis". Op grond van praktische overwegingen meent hij, dat de benaming meningitis serosa acuta is

te handhaven. Hiermee wordt een goed omschreven syndroom aangeduid, waarvan bekend mag worden verondersteld dat een encephalitische component in de meeste gevallen wel aanwezig zal zijn.

Voor het ziektebeeld in studie kozen wij [70] de naam meningitis serosa exanthematica acuta. Deze benaming is niet door ons bedacht maar door GSELL geïntroduceerd.

De combinatie exantheem en aseptische meningitis-syndroom bij ziekten verwekt door eenzelfde virus is vermoedelijk niet het uitsluitende voorrecht van het E.C.H.O. type 9 virus. Zoals in § 3 nader wordt beschreven is een aetiologische relatie tussen het E.C.H.O. type 6 virus en het aseptische meningitis-syndroom enerzijds en een nieuwe exantheem-ziekte anderzijds in Amerika waargenomen. Het is dan ook wenselijk de naam nader te specificeren, wanneer men een ziekte veroorzaakt door het E.C.H.O. type 9 virus in gedachten heeft.

ROTEM [54] schrijft boven zijn artikel: „Meningitis of virus-origin". Hij vermeldt een aantal namen zoals deze in Engeland voor de ziekte worden gebruikt:

Trent Valley fever (in de lekepers; zoals in Nederland het ziektebeeld als Vordense griep door de leek werd betiteld).

Nottingham meningitis (The Lancet).

Lymphocytaire meningo-encephalitis (LYLE).

Seasonal aseptic meningitis (KARZON et al.).

Het laatste ziektebeeld zou veel gelijkenis vertonen met dat van de hier behandelde ziekte, maar veroorzaakt worden door het E.C.H.O. type 6 virus.

HUISMAN [63] spreekt van de epidemie van abacteriële meningitis met exantheem.

EBEL en HAGER [6] schrijven over een „exanthematische meningitis". BAUMANN et al. [5] noemen de ziekte kortweg de ziekte door het E.C.H.O. type 9 virus.

VON OLDERSHAUSEN [1] stelt voor, in verband met de nieuwheid van het virus en het plotseling epidemische optreden in 1956 de naam: epidemische virus-meningo-encephalitis te gebruiken. Aangezien echter vele virussen epidemische meningo-encephalitis kunnen verwekken gaven wij de voorkeur aan bovengenoemde benaming, die tot nu toe ten hoogste twee ziekte-eenheden omvat. Misschien zullen nog meer ziekte-eenheden in de toekomst door de naam meningitis serosa exanthematica acuta gedekt worden. Het aantal aetiologisch niet opgehelderde sereuze meningitiden is groot, evenals het aantal niet te duiden exantheem-ziekten, zoals de dagelijkse ervaring van de huisarts leert. Indien inderdaad zal blijken, dat een aantal virussen een klinisch en epidemiologisch gelijkend ziektebeeld kunnen veroorzaken, kan het overwogen worden deze samen te voegen tot een eenheid, die van de exanthematische meningitis, welke door een aantal virussen kan worden teweeggebracht.

§ 2. *Bekendheid van het ziektebeeld*

Bijna alle schrijvers reageren spontaan met de uitroep: „Een nieuwe ziekte?" (Bruins Slot en Engelhardt [56], Minkenhof [57]). Von Oldershausen [1] meent eveneens, dat de ziekte niet bij een van de tot nu toe bekende ziektevormen van de aseptische meningo-encephalitis kan worden ondergebracht. Ook Nihoul en Quersin-Thiry [28] beginnen hun publicatie met: „Een nieuwe klinische ziekte-eenheid?". Lennartz et al. [3] schrijven, dat er geen sprake is van een nieuwe ziekte, aangezien de verwekker in Duitsland ook is gevonden in materiaal van gevallen van sporadische abacteriële meningitis in de jaren 1953 tot en met 1955. Wel, zeggen zij, kan gesproken worden van het eerste epidemische optreden dat virologisch met zekerheid is vastgesteld.

Het literatuuronderzoek loopt dan ook spoedig vast. In het volgende zal een poging gedaan worden beschrijvingen van een overeenkomstig beeld in de oudere literatuur op te sporen. Het lijkt daarbij aangewezen een aantal epidemiologische karakteristica buiten beschouwing te laten: de leeftijdsverdeling en de hoge besmettingsindex bijvoorbeeld zijn waarschijnlijk een gevolg van de bestaande immunologische verhoudingen in West-Europa tijdens het jaar 1956. Deze kunnen vroeger anders zijn geweest. Een overeenkomstige aetiologie kan evenmin in aanmerking komen voor het zoeken naar ziektebeschrijvingen in de oudere literatuur: het virus was voor enkele jaren nog niet bekend. Alleen het klinische beeld komt dus in aanmerking.

Als uitgangspunt is genomen het beeld van een infectieziekte, bij kinderen meestal gepaard gaande met een exantheem, die in een belangrijk aantal gevallen het beloop heeft van een aseptische meningitis en daarbij vaak twee of meer fasen vertoont. Het epidemisch optreden in de zomer- of herfstmaanden kan als enig epidemiologisch stigma in de beschouwingen betrokken worden. Dit beeld kan benaderd worden van twee kanten. Men kan in de literatuur over de exantheemziekten zoeken naar ziektebeelden met een hoge frekwentie van meningitische vormen. Anderzijds kan men in de literatuur speuren naar aseptische meningitis, veelvuldig gepaard gaande met een exantheem. In de volgende paragrafen wordt het aftasten in deze twee richtingen ondernomen.

Eerst echter dient hier nog melding gemaakt te worden van een eveneens in 1956 onder het hoofd „een nieuwe klinische ziekte-eenheid" aangediende ziekte. In een Leading Article van de „Lancet" [44] wordt een samenvatting gegeven van wat genoemd wordt een benigne myalgische encephalo-myelitis. Melvin Ramsay en O'Sullivan [42] beschrijven het klinische beeld aldus: een sluipend begin, hoofdpijn, pijn in de ledematen, duizeligheid, moeheid, gebrek aan eetlust, nekpijn, aandoening van de bovenste luchtwegen en keelpijn, braken, paraesthesieën en misselijkheid. Ook wel spierkrampen en oorpijn. Voorts: lymphadenopathie, variëren-

de graden van nekstijfheid, pareses, versterkte reflexen, nystagmus, dubbelzien. Langzaam herstel, langdurige reconvalescentie met moeheid en emotionele labiliteit. In de liquor cerebrospinalis geen afwijkingen. Het resultaat van het virologisch onderzoek was negatief (weefselkweken van keeluitstrijken en faeces). Bond [43] nam twee epidemieën waar met een soortgelijk ziektebeeld. Lyle [49] ziet enige gelijkenis in genoemd beeld en dat van de epidemie 1956. Bij het laatste echter was de liquor abnormaal, kwam een exantheem frekwent voor en was de besmettingsindex van het gezin hoger, zodat hij twijfelt aan de identiciteit. Behalve de genoemde verschilpunten is bovendien het meestal acute begin, het relatief weinig voorkomen van infecties van de bovenste luchtwegen, evenals van nystagmus en dubbelzien bij de hier bestudeerde ziekte daarmee in tegenspraak, zodat deze benigne myalgische meningo-encephalitis verder buiten beschouwing zal blijven.

§ 3. *Meningitis serosa bij exantheem-ziekten*

In overweging genomen werd, dat de indrukwekkende morbiditeit van de epidemie 1956 de gelegenheid bood de ziekte bij verschillende leeftijdsgroepen te bestuderen.

Waarschijnlijk zou het ziektebeeld een geheel andere indruk maken wanneer de ziekte endemisch was. In de veronderstelling dat er na het doormaken van een infectie een levenslange immuniteit zou achterblijven zou de ziekte zich bij endemisch optreden in hoofdzaak manifesteren bij kinderen. Juist bij kinderen kwam het exantheem frekwent voor, zelfs in die mate dat de ziekte bij de kinderen imponeerde als een exantheemziekte. De vraag naar de identiciteit van de ziekte met een van de bekende infectieuze exantheemziekten verdient dan ook overweging. Daarbij kunnen roodvonk, mazelen en rode hond buiten beschouwing blijven op grond van het afwijkende klinische beeld, zoals verder besproken wordt bij de differentiële diagnostiek. Van de minder algemeen bekende vierde, vijfde en zesde ziekte kan de vierde ziekte eveneens onbesproken blijven. Immers de temperatuur zou bij de ziekte van Dukes-Filatow nauwelijks verhoogd zijn. De geraadpleegde auteurs (Feer [10] en Polonowsky [79]) betwijfelen bovendien in sterke mate de nosologische eenheid van deze ziekte.

Een goede beschrijving van de vijfde ziekte geven Lawton en Smith[73] die de ziekte bestudeerden bij gelegenheid van een epidemie in de late herfst en winter van 1929—1930. Behalve reeds door het optreden gedurende dit jaargetijde, is ook het klinische beeld totaal verschillend. Het erythema infectiosum is weinig contagieus, verloopt met een gering subjectief ziek-zijn, en heeft een exantheem dat voornamelijk gelocaliseerd is op de wangen en op de strekzijden van de extremiteiten. Karakteristiek is het verbleken van het exantheem in het centrum van de maculo-papuleuze vlekken waardoor een geografisch patroon ontstaat. Complicaties werden bij de 79 gevallen niet waargenomen.

De zesde ziekte gaf aanleiding tot een wat uitvoeriger literatuurstudie omdat hierbij het voorkomen van meningitis wordt beschreven. Weliswaar wordt algemeen het voorkomen van deze ziekte vermeld bij de jongere kinderen (onder de 3 jaar), maar hier wordt bewust afstand gedaan van epidemiologische facetten. Trouwens CUTTS [74] beschrijft een geval van exanthema subitum bij een vrouw van 31 jaar, zodat de leeftijdsfactor met recht buiten beschouwing gelaten kan worden.

GLANZMANN [71], een van de oudere schrijvers over het ziektebeeld, zag behalve otitis nooit complicaties optreden. Ook CUSHING [72], de eerste die de besmettelijkheid van de ziekte aantoonde, vermeldt geen neurologische complicaties bij de zes kleine kinderen bij wie de ziekte in epidemisch verband werd waargenomen. Naar de ervaring van BERENBERG et al. [76] zou het exanthema subitum het meest voorkomende exantheem zijn bij kinderen onder de leeftijd van 2 jaar. Zij bestudeerden de ziektegeschiedenissen van 181 gevallen waarbij deze diagnose in een kinderziekenhuis tussen 1937 en 1947 werd gesteld. In de serie kwamen veel lumbaalpuncties voor. Slechts bij één geval werd een significante celverhoging gevonden (25 lymphocyten per mm^3). Hun virusonderzoek (met behulp van muizen en kippenembryo's) leidde tot geen resultaat. Als complicaties noemen zij het frekwent optreden van convulsies (bij een derde deel van de patiënten; dit was dikwijls ook de reden tot opname). Ook HOLLIDAY [78] maakt melding van het veelvuldig voorkomen van febriele convulsies voorafgaande aan het exantheem bij de zesde ziekte. In een studie gewijd aan de pre-eruptieve neurologische complicaties van de gewone besmettelijke ziekten vond hij over een periode van 20 jaar in de ziektegeschiedenissen van een ziekenhuis voorts 5 gevallen, waarbij er sprake was van aandoening van het centraal zenuwstelsel bij kinderen bij wie de diagnose was gesteld op exanthema subitum:

1. kind van 16 maanden, dat gedurende 2 dagen athetoïde bewegingen vertoonde.
2. kind van 8 maanden met een gespannen fontanel. Bij lumbaalpunctie werd wel een verhoogde druk, maar geen celvermeerdering in de liquor gevonden.
3. kind van $8\frac{1}{2}$ maand had meningeale prikkeling. Bij lumbaalpuntie werd een verhoogde druk vastgesteld.
4. kind van 13 maanden met nekstijfheid en 23 cellen per mm^3 in de liquor.
5. kind met nekstijfheid en 40 cellen per mm^3 in de liquor.

Belangwekkend wegens het voorkomen van de ziekte bij pasgeborenen en bij volwassenen is de beschrijving van een epidemie in een kraamkliniek door JAMES en FREIER [77]. Tussen 26 juni en 7 augustus 1948 stelden zij de diagnose bij 19 van de 65 pasgeborenen. Verder werden 5 verpleegsters, 6 moeders en 4 vaders ziek. Klinisch was het ziektebeeld

gekenmerkt door hoge koorts, een exantheem, algemene klierzwelling (uitgesproken duidelijk bij de kinderen) en een verbazingwekkende afwezigheid van subjectieve ziektetekenen. De zuster die het eerst ziek werd kreeg koorts, heftige retro-orbitale hoofdpijn, photophobie en een algemene malaise. Er was een duidelijke nekstijfheid. De liquor cerebrospinalis bleek normaal. In 10 gevallen werd een tweede koortstop na 24 à 48 uur waargenomen. Deze laatste mededeling doet twijfel rijzen aan de juistheid van de diagnose exanthema subitum. Het temperatuurbeloop van het exanthema subitum is anders.

Een betrouwbare studie werd hiervan gemaakt door Barenberg en Greenspan [75] bij gelegenheid van een epidemie (30 september tot 23 december 1938) in een kindertehuis. De temperatuur werd iedere 4 uur opgenomen. Zij onderscheiden twee vormen:

a. een vorm met hoge temperatuur vanaf het begin en kritische daling na 72 uur.
b. een vorm met een maximum temperatuur op de tweede ziektedag en lytische daling daarna.

Over het voorkomen van meer koortstoppen wordt door hen niet gesproken. Wel vermelden zij het voorkomen van gevallen met het zelfde beloop en het zelfde bloedbeeld zonder exantheem.

Samenvattend kan gezegd worden dat er geen aanwijzingen zijn de ziekte, die hier bestudeerd wordt, te identificeren met een van de zes bekende infectieuze exantheemziekten: de hoge frekwentie van een meningitische (c.q. encephalitische) vorm, het dikwijls aanwezig zijn van een meerfasisch beloop en de gebondenheid aan de zomer- en herfstmaanden ontbreekt.

Naast de genoemde exantheemziekten werd een beschrijving van een epidemisch optredende nieuwe ziekte gevonden die hier bespreking behoeft. Het betreft een voor het eerst in 1954 door Neva, Feemster en Gorbach [35] beschreven ziekte die in de zomer van 1951 in Boston enkele duizenden inwoners aantastte. De ziekte kwam voornamelijk voor bij kinderen beneden de 10 jaar. Dikwijls waren verschillende gezinsleden ziek. De patiënten vertoonden 1 à 2 dagen koorts en een licht verheven, matig rode uitslag die voornamelijk gelocaliseerd was op het gelaat en de borst, soms ook op de handpalmen en de voetzolen voorkwam. In de keel werden laesies gezien die leken op die welke bij herpangina voorkomen. In verschillende gevallen was er een lichte tot matige vergroting van de cervicale en occipitale lymfklieren. Opname in een ziekenhuis was niet geïndiceerd. Er werden 7 cytopathogene virus-stammen bij deze patiënten geïsoleerd. Van de 11 onderzochte patiënten toonden 9 een significante stijging van neutraliserende antilichamen tegen ten minste één van de 7 gevonden stammen. Neva en Enders [36] vonden dat de stammen niet wijd en constant verspreid in de natuur voorkomen, zodat er veel voor te

zeggen viel de nieuw ontdekte virussen voor de ziekte verantwoordelijk te stellen. In de zomer van 1954 nam NEVA [38] een tweede epidemie waar in een gesloten populatie. De morbiditeit van de kinderen bedroeg 24%, die van de volwassenen 10%. Het klinische beeld bij de kinderen was gekenmerkt door koorts en prikkelbaarheid die zelden langer dan twee dagen duurden. Soms waren er ook klachten van lichte keelpijn, hoofdpijn, maagpijn en slechte eetlust. Meestal bleven de kinderen gewoon doorlopen en spelen ondanks de koorts. Herhaaldelijk zouden de kinderen rode ogen hebben gehad bij het begin van de ziekte. Enkele uren tot één dag na de koorts ontstond er een veelal gegeneraliseerd exantheem, vooral op gelaat, borst en rug. De laesies waren helderrood, lichter dan bij mazelen, licht verheven en hadden een doorsnede van 2 tot 4 mm. De begrenzing was niet scherp; soms conflueerden de vlekjes. Na 2 tot 4 dagen verdween het exantheem. Over jeuk werd niet geklaagd. Lymphadenopathie stond niet op de voorgrond: wel waren gewoonlijk de occipitale en postcervicale lymfklieren vergroot. De volwassenen toonden een ander, ernstiger ziektebeeld dan de kinderen. Hier was het begin acuut met koude rillingen, koorts, hoofdpijn en spierpijnen. Gewoonlijk klaagden de patiënten over hoofdpijn. Verschillende patiënten toonden uitputtingsverschijnselen. Bij de helft der patiënten werd een exantheem waargenomen, 2 tot 5 dagen na het begin der eerste ziekteverschijnselen. Ook bij gelegenheid van deze epidemie werden cytopathogene virussen geïsoleerd. Als naam wordt „*Boston-exantheem*" voorgesteld. WERNER [37] vermeldt, dat de epidemie van het Boston-exantheem begon in het zelfde gebied waar een poliomyelitis-epidemie was geconstateerd, gedurende welke KIBRICK een ongewoon aandeel van niet-paralytische gevallen had vastgesteld en talrijke E.C.H.O. type 6 virus stammen had geïsoleerd. Het door NEVA en ENDERS bestudeerde virus dat bij de Boston-exantheem-epidemie was geïsoleerd, zou ook een zekere antigeenverwantschap hebben met E.C.H.O. type 6 virus.

Behalve met het Boston-exantheem wordt het E.C.H.O. type 6 virus in aetiologische relatie gebracht met aseptische meningitis. DAVIS en MELNICK [21] isoleerden bij 137 als niet-paralytische poliomyelitis gediagnostiseerde patiënten 69 virusstammen. Hiervan bleken 28 tot de poliomyelitis-, 16 tot de coxsackie- en 25 tot de E.C.H.O.-groep te behoren. Van de laatste konden 21 stammen als type 6 worden geïdentificeerd. De overige 4 stammen vertoonden geen relatie tot de 14 bekende E.C.H.O.-typen (het 14e antigeentype van de E.C.H.O.-groep werd in het laboratorium van MELNICK geïsoleerd uit materiaal afkomstig van 3 patiënten met aseptische meningitis en 2 gezonde kinderen). Alle 25 E.C.H.O.-stammen waren afkomstig van kinderen van 5 tot 13 jaar. De E.C.H.O. type 6 virus-excretoren produceerden homotypische antilichamen, hoewel langzamer, en met lagere titer dan poliomyelitis-patiënten homotypische poliomyelitis-antilichamen produceren. Klinisch bleek de

symptomatologie van de poliomyelitis, de coxsackie en de E.C.H.O.-groepen niet significant te verschillen (ook de liquor-bevindingen niet). Over het voorkomen van exanthemen wordt niet gesproken. Mede op grond van het feit dat de eerste als E.C.H.O. type 6 virus geklassificeerde stammen ook afkomstig waren van 3 gevallen van aseptische meningitis, en bij een longitudinale virologische studie van gezonde kinderen dit virus slechts één maal op de 212 enterogene geïsoleerde virusstammen werd gevonden, besluiten deze onderzoekers dat het E.C.H.O. type 6 virus zeer waarschijnlijk een van de verwekkers van het aseptische meningitis-syndroom is. BAUMANN et al. [5] vermelden, dat KARZON et al. in december 1956 berichtten over een in klinisch opzicht met de Europese epidemie van 1956 zeer vergelijkbare epidemie van meningitis serosa in Holland (New York, U.S.A.), waarbij uit keeluitstrijk, faeces en liquor E.C.H.O. type 6 virus werd geïsoleerd en in gepaarde sera van patiënten een stijging van de neutralisatie-titer werd waargenomen. Bij enige patiënten zouden spierzwakte, spieratrophie en verzwakte reflexen zijn vastgesteld. Exanthemen werden niet waargenomen. De liquor vertoonde een geringere pleocytose (van 33 tot 231 cellen per mm^3).

Het literatuuronderzoek, geleid door het frekwent voorkomen van aseptische meningitis bij eerder beschreven exantheemziekten leverde dus geen resultaten op in de zin van het vinden van een historische achtergrond voor de hier beschreven ziekte. Wel werd aannemelijk dat de beschrijving van een epidemie van aseptische meningitis, gepaard gaande met een exantheem, zonder aetiologisch onderzoek niet veroorzaakt behoeft te zijn door het E.C.H.O. type 9 virus.

§ 4. *Exanthemen bij meningitis serosa*

In een overzicht van meningitis serosa vermeldt HOMMA [89] dat deze uitdrukking al in 1897 door QUINCKE is gebruikt. Nauwkeuriger is het klinische beeld beschreven door WALLGREN [90] in 1925. WALLGREN somt de volgende criteria op, aan welke een klinisch beeld moet voldoen om als acute, aseptische meningitis te worden gekenschetst:

1. acuut begin met duidelijke tekenen van meningeale aandoening.
2. liquor-veranderingen, wijzend op een meningitis.
3. afwezigheid van bacteriën bij direct onderzoek en bij onderzoek met behulp van kweekmethoden.
4. relatief korte ziekteduur en goedaardig ziektebeloop.
5. afwezigheid van locale parameningeale ontstekingshaarden en van algemene infecties, waarbij meningitis secundair kan optreden.
6. afwezigheid in de populatie van epidemische ziekten, waarbij meningitis voorkomt.

WALLGREN beschrijft drie patiënten. In de beschrijving wordt het voorkomen van een exantheem niet genoemd. Ook USTVEDT [86] vermeldt het

voorkomen van een exantheem niet bij de beschrijving van gevallen van sereuze meningitis die in 1924 in Scandinavië voorkwamen.

In zijn „Lehrbuch der Nervenkrankheiten" vermeldt BING [91] het bestaan van een epidemische acute meningitis serosa, gekenmerkt door een lymfocytose van de liquor bij een normaal suiker- en chloride gehalte. Epidemieën zouden zijn voorgekomen o.a. in 1910 in Parijs, in 1924 in Zweden en Noorwegen, in 1931 in Hongarije en in 1935 in Silezië. Over een exantheem wordt evenmin gesproken. Van de epidemie van 1931 geeft SCHNEIDER [93] een beschrijving. Hij nam deze waar in een gebied van Oostenrijk. Er was een bifasisch beloop met een klachtenvrij interval. De meningitis openbaarde zich bij de tweede koortstop. De liquor bevatte gewoonlijk 200 tot 1000 cellen. Het voorkomen van exanthemen wordt niet genoemd. Een andere bijzonderheid, waarin deze epidemie zich onderscheidt van de hier bestudeerde, was het voorkomen van vroege (grove tremores, nystagmus, ataxie, enz.) en late complicaties (tijdelijke verlammingen en beelden overeenkomende met postencephalitisch parkinsonisme). DREXLER [92] schrijft over dezelfde epidemie. Hij vermeldt ook de gebondenheid aan het seizoen (de meeste ziektegevallen in juni en juli). De patiënten zouden vooral uit bosrijke streken afkomstig zijn, hetgeen zou kunnen wijzen op een door teken overgebracht virus. Histologisch onderzoek, aldus HALLERVORDEN [94], is ontoereikend voor het stellen van een speciële diagnose. Er is geen systematiek van neurotrope virusziekten mogelijk met behulp van de pathologische anatomie. Op grond van de meer op de voorgrond staande encephalitische component van deze epidemie is hier vermoedelijk een andere verwekker in het spel geweest. HOMMA [89] noemt deze epidemie dan ook in één adem met de door GRINGSCHL in Graz (Oostenrijk) waargenomen epidemie van encephalomyelitis, waarbij door VERLINDE et al. een nauw met het virus van de Russische voorjaars-zomerencephalitis verwante verwekker werd aangetoond.

In de oudere Nederlandse literatuur over de meningitis serosa wordt over het voorkomen van exanthemen, noch over epidemische verheffingen in de zomermaanden gewag gemaakt (MUSKENS [95], BECK [96], GORTER [97], HERDERSCHEE [98], STENVERS [99], MINKENHOF [100] en KRAMER, [101]).

Evenmin wordt in een uitvoerig overzicht van de meningo-encephalitiden bij het kind door GAUTIER [102] het voorkomen van exanthemen vermeld.

In de literatuur van de periode voor het invoeren van de weefselkweektechniek wordt telkens weer de nadruk gelegd op het grote aantal aetiologisch niet opgehelderde gevallen van aseptische meningitis. SMADEL [103] kon in 1942 nog slechts 36 van de 165 gevallen van aseptische meningitis thuisbrengen. In 1953 schrijven ADAIR et al. [104], dat in 75% van de 854 gevallen geen virologische diagnose kon worden gesteld, hoewel zij beschikten over een goed uitgerust virologisch laboratorium. In de klinische

beschrijving van deze gevallen wordt het voorkomen van een exantheem niet genoemd.

De laatste jaren is de kennis van de verwekkers van de meningitis serosa aanzienlijk verrijkt. BINDER [105] geeft de volgende opsomming van de virale verwekkers:

1. het virus van de lymfocytaire choriomeningitis.
2. het coxsackie-virus.
3. het poliomyelitis virus.
4. de encephalomyocarditis-groep:
   a. Columbia S.K.-virus (VAN TONGEREN en VERLINDE [2])
   b. M.N. en Mengo-virus.
   c. E.M.C.-virus.
5. het bof-, herpes simplex-, influenza-, mononucleosis infectiosa- en Russische voorjaars-encephalitis-virus.
6. het E.C.H.O.-virus.

Gelijktijdig is in de recente literatuur melding gemaakt van epidemieën die soms gekenmerkt werden door een exantheem. GABINUS beschreef in 1946 een epidemie van meningo-encephalitis in Zweden, welke vergezeld ging van een rubeoliform exantheem [115]. Uit een overzicht van STRÖM [84] over de aetiologie van de meningitis serosa van 1946 tot 1954 in Stockholm blijkt dat slechts 4% hiervan door E.C.H.O.- en Coxsackievirussen werd veroorzaakt. De E.C.H.O.-virussen zouden volgens JOHNSSON[85] vooral in 1954 in Stockholm hebben geprevaleerd. Een nadere typering noemt hij niet. LAHELLE [87] vermeldt dat in de herfst van 1955 kleine epidemieën van aseptische meningitis en „minor illness" zijn waargenomen in Zuid-Noorwegen. Er werden 49 E.C.H.O.-stammen geïsoleerd, die allen behoorden tot type 6. PARRY en GOOD [39, 40] namen in twee Engelse dorpen in de herfst van 1948 een kleine epidemie waar van ziektegevallen met meningeale symptomen en soms een exantheem. Men dacht aan een leptospirose, maar deze werd uitgesloten. In de zomer van 1952 werd in Port Augusta (Australië) een epidemie van aseptische meningitis waargenomen door COVERNTON en MILES [26]. Van de 29 patiënten waren er 24 jonger dan 10 jaar. Een rubeoliform exantheem werd vier maal waargenomen. Eén geval verliep letaal. MILES en DANE [27] slaagden erin een virus bij de overleden patiënt te isoleren.

Deze mededelingen zijn echter van zo recente datum dat hiermee niet een geschiedenis van het ziektebeeld kan worden geschreven. Men kan dan ook stellen dat de geschiedenis van het ziektebeeld nagenoeg samenvalt met de beschrijving van de epidemie van het jaar 1956 in Europa. Zoals reeds in het eerste gedeelte van dit hoofdstuk is gezegd, werd deze epidemie vooraf gegaan door kleinere epidemieën, verspreid over Europa. De virologische identiteit met de epidemie 1956 is aangetoond voor de kleine epidemie in 1954 in Oost Londen (CRAWFORD et al. [41] en BOIS-

SARD et al. [52]). Behalve de virologische vondsten van LENNARTZ et al. [3], waaruit blijkt dat in de jaren 1953, 1954 en 1955 ook in Duitsland het bewuste virus reeds aanleiding gaf tot verspreide gevallen van aseptische meningitis, blijkt uit andere publikaties dat in 1955 in Duitsland opmerkelijk veel virus-meningitisgevallen zijn voorgekomen. HAUSER [29] vermeldt, dat in de periode van juni 1955 tot midden juli 1956 een uitzonderlijk groot aantal gevallen van aseptische meningitis werd verpleegd op de afdeling voor infectieziekten te München-Swabach. BINDER [30] zag in Eszlingen in de late zomer- en herfstmaanden van 1955 een epidemie van een aetiologisch niet opgehelderde sereuze meningitis. Hij neemt aan, dat de verwekker een zeldzaam virus moet zijn geweest op grond van klinische, epidemiologische en immunologische onderzoekingen. BINDER deelt ook mee dat de huisartsen tezelfdertijd veel gevallen zagen van zomergriep met hoofdpijn gepaard gaande. Hoewel beide laatstgenoemde auteurs geen melding maken van een exantheem bij hun patiënten, is het mogelijk dat hier sprake kan zijn geweest van voorlopers van de grote epidemie 1956. Dit temeer, omdat hun patiëntenmateriaal overwegend bestond uit volwassenen, waarbij het exantheem minder op de voorgrond stond dan bij de kinderen.

KANITZ en CROVARI [22] vermelden het isoleren van coxsackie A stammen bij patiënten met aseptische meningitis in de winter van 1955—1956 in Ligurië. Aangezien zij geen nadere typering opgeven biedt deze mededeling geen houvast voor onze poging de wortels te ontbloten van de epidemie 1956. Hetzelfde geldt voor de publikatie van BARDOSOVA et al. [81], die in 1954 in het Oostelijk deel van Slovakije een epidemie van meningitis serosa waarnamen.

Samenvattend kan worden gezegd, dat ons literatuuronderzoek geen aanwijzing heeft opgeleverd, dat het ziektebeeld van een door een exantheem gekenmerkte, epidemisch verlopende meningitis serosa, elders dan in recente publikaties, reeds eerder is beschreven.

VIJFDE GEDEELTE

Poliomyelitis en E.C.H.O. type 9 virus infecties

VERLINDE [106] deelt mee, dat de epidemie van het door het E.C.H.O. type 9 virus verwekte ziektebeeld in 1956 in Nederland vrijwel samenviel met een epidemie van poliomyelitis. In zijn laboratorium werd materiaal onderzocht van ± 3500 patiënten uit geheel Nederland afkomstig. Hiervan werden 821 poliomyelitis-stammen geïsoleerd (91% type I), 90 coxsackiestammen en 621 E.C.H.O.-stammen, welke laatste praktisch alle geneutraliseerd werden door E.C.H.O. type 9 serum. Gemengde infecties kwamen voor. Ook BAUMANN et al. [5] zagen gelijktijdig met de epidemie van het nieuwe ziektebeeld veel poliomyelitis-patiënten. Zij vonden nooit

beide virussen in hetzelfde faecesmonster. Ook de seizoentop was verschillend: voor de poliomyelitis culmineerde deze in augustus en september, voor de meningitis veroorzaakt door het E.C.H.O. type 9 virus daalde deze reeds snel in september. Ook NIHOUL en QUERSIN-THIRY [28] vonden geen gemengde infecties. WOHLRAB en HÖPKEN [50] vermelden eveneens een gelijktijdige stijging van het aantal poliomyelitisgevallen. Zij veronderstellen dat dit naast elkaar voorkomen berust op dezelfde epidemiologische voorwaarden. Dit is wel in overeenstemming met de ervaring (zie o.a. KRANITZ en CROVARI [22] dat coxsackie-virussen vooral geïsoleerd worden tijdens poliomyelitis-epidemieën, vaak gelijktijdig met het poliomyelitis-virus. Dit neemt echter niet weg, dat er vermoedelijk geen andere relatie bestaat tussen epidemieën van coxsackie-, E.C.H.O.- en poliomyelitis-virussen dan hun begunstiging door dezelfde epidemiologische omstandigheden. Dat coxsackie-virus bij gelijktijdige poliomyelitis-virus-isolatie invloed zou hebben op het vóórkomen van paralyse of op het optreden en de ernst van een poliomyelitis-epidemie is een reeds verlaten hypothese (HUEBNER et al. [14]).

Het wezen van de begunstigende epidemiologische omstandigheden blijft een onopgelost probleem.

HOOFDSTUK III

Bewerking van eigen klinische gegevens

Eerste gedeelte

Inleiding en materiaaloverzicht

§ 1. *Inleiding*

Zoals in hoofdstuk I reeds is beschreven, werden de klinische aantekeningen voor de bewerking overgebracht op diagrammen, terwijl alle niet op dit diagram weer te geven bijzonderheden werden aangetekend op codelijsten. Als coderingen voor deze laatste werden gebruikt:

1. registratienummer van de patiënt,
2. leeftijd van de patiënt,
3. ziektevorm,
4. ziektedag, waarop de aantekening betrekking had,
5. groep van ziekteverschijnselen, waartoe de aantekening behoorde (bijv.: diarree behoorde tot afwijkingen van de tractus intestinalis).

Behalve de weergave van het optreden en verdwijnen van een aantal ziekteverschijnselen in het beloop van de ziekte, bood het ziektediagram ook gelegenheid tot codering van registratienummer, leeftijd en ziektevorm.

In dit hoofdstuk zal het aldus voor bewerking toegankelijk gemaakte materiaal nader worden geanalyseerd. Welbewust zal hierbij van het begin af zoveel mogelijk een indeling worden gemaakt in 9 groepen. De ziekteverschijnselen van de eerste drie in hoofdstuk I onderscheiden ziektevormen zullen afzonderlijk worden besproken. Voorts wordt bovendien een indeling in 3 leeftijdsgroepen bij iedere ziektevorm gemaakt:

een groep van kinderen tot 1 jaar,
een groep van kinderen van 1 tot en met 16 jaar,
een groep volwassenen (ouder dan 16 jaar).

Een dergelijke indeling veroorlooft een vergelijking van onze bevindingen met die van anderen. De meeste publikaties over het ziektebeeld zijn afkomstig van artsen verbonden aan een ziekenhuis. Deze zagen, zoals begrijpelijk is, bijna uitsluitend de meningitische vorm en bovendien waarschijnlijk de meest ernstige variaties hiervan. Aangezien het bovendien niet ondenkbaar was, dat het ziektebeeld bij volwassenen een ander beloop had dan bij kinderen, lijkt een groepering naar de leeftijd eveneens aangewezen. Ook dit maakt een vergelijking van onze bevindingen met die van anderen rationeler: enkele publikaties zijn afkomstig van kinderartsen,

andere van internisten of specialisten verbonden aan een infectieafdeling van een ziekenhuis. Doorslaggevend voor deze indeling is de overweging dat alle gevonden publikaties mank gaan aan een gedetailleerde beschrijving van de lichtere ziektevormen, terwijl deze, althans kwantitatief, tijdens de epidemie op de voorgrond traden.

§ 2. *Materiaaloverzicht*

Met inachtneming van de in § 1 genoemde indelingsnormen telt het uitgangsmateriaal voor dit hoofdstuk:

91 ziektegeschiedenissen met een inapparente beloopsvorm,
87 ziektegeschiedenissen met een abortieve beloopsvorm,
47 ziektegeschiedenissen met een meningitische beloopsvorm.

Voor de verdeling naar de leeftijdsgroepen, zie tabel 12.

TABEL 12 *Het aantal bewerkte ziektegeschiedenissen*

	Inapparente vorm	Abortieve vorm	Meningitische vorm	Totaal
<1 jaar	14	16	5	35
1—16 jaar	24	53	24	101
>16 jaar	53	18	18	89
Totaal	91	87	47	225

Aangetekend worde hierbij, dat dit overzicht nog geen inzicht verschaft in de verdeling van de ziektevormen over de verschillende leeftijdsgroepen. Van een aantal zieken waren de gegevens slechts retrospectief te achterhalen. Van hen was wel een duiding van de ziektevorm mogelijk. Zij waren ook goed in te voegen in het besmettingspatroon van het gezin. De gegevens waren echter niet bruikbaar voor een analyse van het klinische beeld. In hoofdstuk IV zal de verdeling van de ziektevormen worden besproken, waarbij ook de retrospectief achterhaalde ziektevormen in de beschouwingen zullen worden betrokken.

TWEEDE GEDEELTE

Afwijkingen op intern gebied

§ 1. *Symptomatologie*

Het voorkomen van verschillende ziekteverschijnselen bij de onderscheiden ziektevormen en leeftijdscategorieën is weergegeven in de tabellen 13, 14 en 15. Hierbij is een verdeling gemaakt in subjectieve en objectieve symptomen. De volgende subjectieve symptomen werden genomen: 1. lendenpijn, 2. hoofdpijn, 3. nekpijn, 4. misselijkheid, 5. keelpijn, 6 buikpijn.

Bij de keuze voor de frekwentie-analyse van objectieve ziekteverschijnselen werden die symptomen gekozen waarbij een registratie van dag tot dag mogelijk was. Aangezien de patiënten niet dagelijks konden worden bezocht werd hierbij afgegaan op waarnemingen door de verzorger van de patiënt. Verzocht werd te letten op: 1. de eetlust en het gedrag, 2. het temperatuurbeloop, 3. het optreden van een exantheem, 4. het voorkomen van braken, 5. roodheid en branderigheid van de ogen, 6. consistentie en frekwentie van de ontlasting.

TABEL 13 *Frekwentie-analyse van enkele symptomen bij de inapparente vorm*

Leeftijd	< 1	1—16	> 16
Lendenpijn	—	4%	26%
Hoofdpijn	—	21%	64%
Nekpijn	—	4%	11%
Misselijkheid	—	13%	19%
Keelpijn	—	25%	28%
Buikpijn	—	21%	24%
Algemeen ziekzijn	64%	54%	47%
Koorts	7%	4%	11%
Exantheem	93%	58%	4%
Braken	7%	21%	19%
Ontstoken ogen	—	13%	2%
Diarree	50%	25%	28%

TABEL 14 *Frekwentie-analyse van enkele symptomen bij de abortieve vorm*

Leeftijd	< 1	1—16	> 16
Lendenpijn	—	6%	44%
Hoofdpijn	—	59%	89%
Nekpijn	—	9%	22%
Misselijkheid	—	11%	39%
Keelpijn	—	34%	44%
Buikpijn	—	38%	44%
Algemeen ziekzijn	87%	81%	72%
Koorts	87%	96%	89%
Exantheem	100%	83%	28%
Braken	31%	34%	22%
Ontstoken ogen	6%	11%	11%
Diarree	56%	30%	44%

TABEL 15 *Frekwentie-analyse van enkele symptomen bij de miningitische vorm*

Leeftijd	< 1	1—16	> 16
Lendenpijn	—	17%	72%
Hoofdpijn	—	54%	95%
Nekpijn	—	25%	28%
Misselijkheid	—	8%	39%
Keelpijn	—	42%	56%
Buikpijn	—	42%	33%
Algemeen ziekzijn	80%	92%	100%
Koorts	100%	97%	95%
Exantheem	100%	83%	28%
Braken	40%	38%	39%
Ontstoken ogen	0%	38%	17%
Diarree	100%	38%	17%

Conclusie:

1. Voor nagenoeg alle symptomen blijkt de frequentie van het voorkomen groter te zijn naarmate de ziekte een ernstiger beloop heeft gehad. Dit geldt voor alle leeftijdscategorieën.
2. Voor alle drie ziektevormen worden dezelfde verschillen in symptomatologie van de ziekte gevonden bij de onderscheiden leeftijdsgroepen:
   a. Lendenpijn kwam aanzienlijk meer voor bij de volwassenen dan bij kinderen. Hetzelfde geldt voor de hoofdpijn, de nekpijn, de misselijkheid en de keelpijn. Dit laatste is te verklaren door het onvermogen van een deel van de 1—16-jarigen hun subjectieve klachten verbaal kenbaar te maken. De verschillen ten aanzien van de klachten van lendenpijn zijn echter van een andere grootte-orde.
   b. Een exantheem werd bij praktisch alle zuigelingen waargenomen. Bij de volwassenen daarentegen slechts bij ongeveer een vierde.
   c. Diarree werd bij zuigelingen duidelijk veelvuldiger waargenomen dan bij de andere leeftijdscategorieën.

§ 2. *Prodromi en ziektebegin*

Gewoonlijk was het begin van de ziekte acuut.

Bij 8 gevallen met inapparent ziektebeloop gingen klachten vooraf aan de eerste ziektedag. Deze bestonden uit prikkelbaarheid, lusteloosheid, slechte eetlust, misselijkheid en hoofdpijn. De verschijnselen traden bij deze patiënten op ± 3 dagen voor de eerste ziektedag. In twee gevallen echter al 10 en 14 dagen voor de eerste ziektedag.

Bij 19 gevallen met abortief ziektebeloop werden klachten genoteerd betrekking hebbende op de periode voor de eerste ziektedag. Deze klachten bestonden bij 5 zuigelingen uit huilen, spugen en diarree, gemiddeld ongeveer 8 dagen voorafgaande aan de eerste ziektedag. Bij 10 kinderen werden klachten over slechte eetlust, hoofdpijn, misselijkheid, prikkelbaarheid, moeheid en slaperigheid gehoord; gemiddeld 10 dagen voorafgaande aan de eerste ziektedag. Bij 4 volwassenen bestonden klachten over moeheid, lendenpijn, keelpijn, hoofdpijn en slechte eetlust gemiddeld gedurende 8 dagen voorafgaande aan de eerste ziektedag. In de meeste gevallen echter overviel de ziekte de patiënten in de avond of de nacht: zij kregen in de namiddag van de eerste ziektedag wat hoofdpijn en na enkele uren plotseling koorts. De koorts ging niet gepaard met een koude rilling.

Bij 8 patiënten met meningitisch ziektebeloop werden klachten genoteerd gedurende de incubatietijd. Deze bestonden uit hangerigheid, slechte eetlust, verhoogde slaapbehoefte en prikkelbaarheid. De klachten bij deze patiënten bestonden gemiddeld 7 à 8 dagen voor de eerste ziektedag. De meeste patiënten werden echter acuut ziek. Enkelen konden de tijd nauwkeurig opgeven waarop hun ziekteverschijnselen waren begonnen. Deze patiënten vermeldden dat het subjectief ziektegevoel in de loop van 3 uur progressief toenam, waarna het een zekere constantie behield.

§ 3. *Temperatuurbeloop*

Betreffende het *aantal koortstoppen* werd het volgende resultaat verkregen:

a. bij de groep < 1-jarigen met de inapparente vorm:
   geen koorts: 93%
   monofasisch beloop: 7%
b. bij de groep 1—16-jarigen met de inapparente vorm:
   geen koorts: 96%
   monfasisch beloop: 4%
c. bij de groep > 16-jarigen met de inapparente vorm:
   geen koorts: 89%
   monofasisch beloop: 11%
d. bij de groep < 1-jarigen met de abortieve vorm:
   geen koorts: 13%
   monofasisch beloop: 81%
   difasisch beloop: 6%
e. bij de groep 1—16-jarigen met de abortieve vorm:
   geen koorts: 4%
   monofasisch beloop: 88%
   difasisch beloop: 4%
   onbekend: 4%

f. bij de groep > 16-jarigen met de abortieve vorm:
geen koorts: 7%
monofasisch beloop: 80%
onbekend: 13%

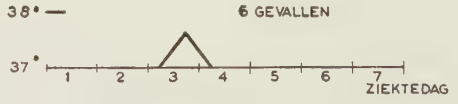
g. bij de groep < 1-jarigen met meningitische vorm:
geen koorts: 0%
monofasisch beloop: 20%
difasisch beloop: 40%
trifasisch beloop: 20%
onbekend: 20%

h. bij de groep 1—16-jarigen met meningitische vorm:
geen koorts: 4%
monofasisch beloop 13%
difasisch beloop: 53%
trifasisch beloop: 13%
meer dan drie fasen: 17%

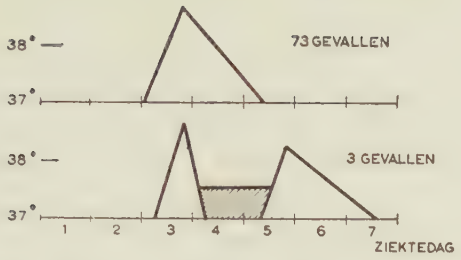
i. bij de groep van > 16-jarigen met meningitische vorm:
geen koorts: 6%
monofasisch beloop: 33%
difasisch beloop: 33%
trifasisch beloop: 17%
meer dan drie fasen: 11%

Conclusie: Opmerkelijke verschillen in het vóórkomen van koorts en het aantal koortstoppen bij de onderscheiden leeftijdsgroepen zijn niet aan te wijzen. Bij de inapparente ziektevorm kwam geen koorts voor in 95%, en een monofasisch beloop in 5% van de gevallen. Bij de abortieve vorm werd in 6% van de gevallen geen koorts, in 90% een monofasisch en in 4% een difasisch beloop vastgesteld. Bij de meningitische vorm tenslotte werd bij 4% geen koorts, bij 22% een monofasisch, bij 46% een difasisch, bij 15% een trifasisch en bij 13% van de gevallen een temperatuurbeloop met meer dan 3 fasen vastgesteld.

Het berekende gemiddelde temperatuurbeloop bij de onderscheiden ziektevormen is weergegeven in de figuren 5, 6 en 7. Voorts zijn enkele temperatuurcurven afgebeeld (figuren 8, 9, 10 en 11).



Figuur 5. Gemiddeld temperatuurbeloop bij inapparente vorm.
Duur: 1 dag:
Begin: 2.2° ziektedag.
Maximum temp.: 37.6 C°.



Figuur 6. Gemiddeld temperatuurbeloop bij abortieve vorm.

a. Monofasisch beloop:
Duur: 2.4 dagen.
Begin: 2.0° ziektedag.
Maximum temperatuur: 38.6° C. op 2.8° ziektedag.

b. Difasisch beloop:
Totale duur: 4.3 dagen.
Duur 1° fase 1.0 dag, begin 2.3° ziektedag, maximum 38.8° C. op 2.8° ziektedag.
Duur latentiestadium: 1.0 dag, maximum 37.5° C.
Duur 2° fase: 2.3 dagen, maximum 38.2° C. op 4.8° ziektedag.

Laatstgenoemde voorbeelden geven een indruk over de karakteristiek van de koortscurve: het temperatuurbeloop was uiterst wisselvallig en werd gekenmerkt door een of meer kortdurende koortstoppen.

§ 4. *Over het algemeen-ziekzijn*

a. *Groep < 1-jarigen met inapparente ziektevorm*

Voorkomen van de verschijnselen in 64% van de gevallen (zie § 1).

Aard van de verschijnselen: slechte eetlust, traag drinken (bij flesvoeding) of voeding overslaan, teruggeven van de voeding (spugen). Soms wat onrustig in de nacht en lastig overdag. De kinderen zagen in het algemeen erg bleek.

Duur van de verschijnselen: gemiddeld 6 dagen.

b. *Groep 1—16-jarigen met inapparente vorm*

Voorkomen van de verschijnselen in 54% van de gevallen (zie § 1).

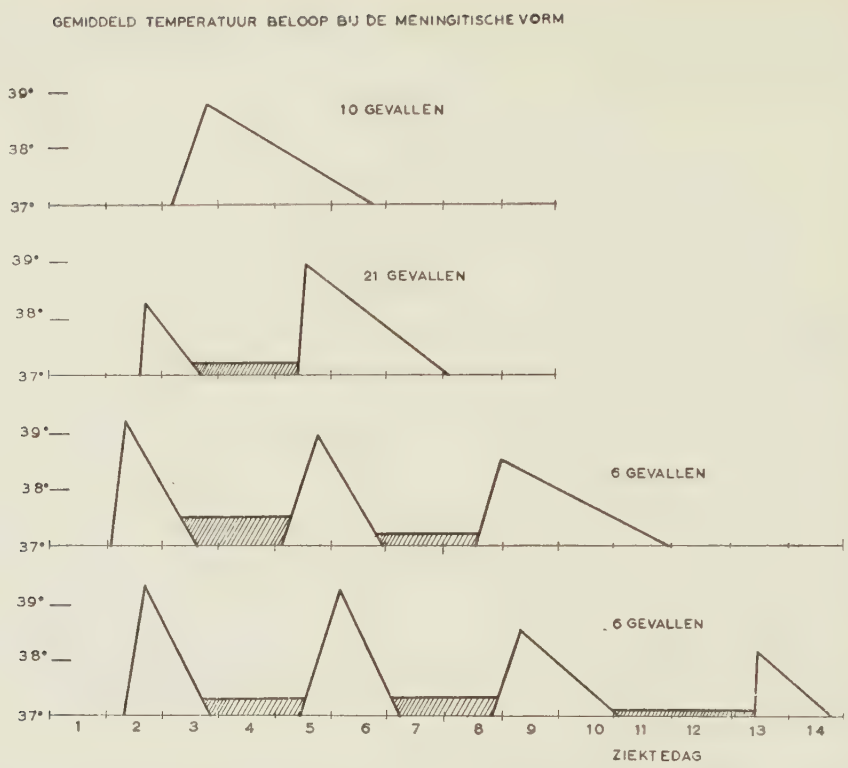
Aard van de verschijnselen: klachten over moeheid, lusteloosheid en soms rugpijn. De patiënten hadden een matte oogopslag, waren hangerig, slaperig en jengelig. De oudere kinderen gingen gewoonlijk wel naar school. De eetlust was matig.

Duur: meestal 1, soms 3 dagen, een enkele maal wat langer.

c. *Groep van > 16-jarigen met inapparente ziektevorm*

Voorkomen van de verschijnselen: in 47% van de gevallen (zie § 1).

Aard: klachten over griepgevoel, lendenpijn, moeheid, lusteloosheid, verlamd gevoel in armen en benen, duizeligheid, gebrek aan eetlust. De



Figuur 7. Gemiddeld temperatuurbeloop bij meningitische vorm.

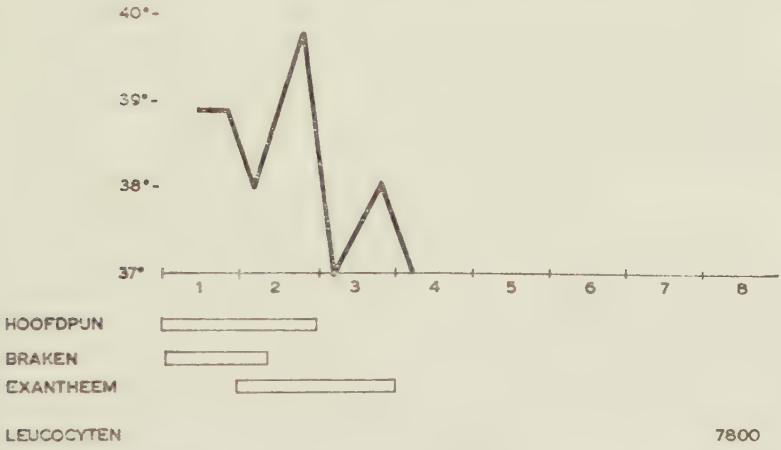
a. Monofasisch beloop:
Duur 3.4 dagen, begin 2.2° ziektedag, maximum 38.8° C. op 2.8° ziektedag.

b. Difasisch beloop:
Totale duur: 5.2 dagen.
Duur 1° fase 1.1 dagen, begin 1.6° ziektedag, maximum 38.3° C. op 1.7° ziektedag.
Duur latentiestadium 1.6 dagen, maximum 37.2° C.
Duur 2° fase 2.5 dagen, maximum 39.0° C. op 4.4° ziektedag.

c. Trifasisch beloop:
Totale duur: 10.1 dagen.
Duur 1° fase 1.5 dagen, begin 1.1 ziektedag, maximum 39.2° C. op 1.3 ziektedag.
Duur 1° latentiestadium 1.7 dagen, maximum 37.5° C.
Duur 2° fase 1.8 dagen, maximum 39.0° C. op 4.7 ziektedag.
Duur 2° latentiestadium 1.6 dagen, maximum 37.2° C.
Duur 3° fase 3.5 dagen, maximum 38.5° C. op 8.0° ziektedag.

d. Beloop met meer dan drie fasen:
Totale duur: 12.4 dagen.
Duur 1° fase 1.5 dagen, begin 1.3° ziektedag, maximum 39.3° C. op 1.8 ziektedag.
Duur 1° latentiestadium 1.6 dagen, maximum 37.3° C.
Duur 2° fase 1.8 dagen, maximum 39.2° C. op 4.7 ziektedag.
Duur 2° latentiestadium 1.6 dagen, maximum 37.3° C.
Duur 3° fase 2.3 dagen, maximum 38.5° C. op 8.3° ziektedag.
Duur 3° latentiestadium 2.3 dagen, maximum 37.1° C.
Duur 4° fase 1.3 dagen, maximum 38.1° C. op 12.5 ziektedag.

Figuur 8. Ziektediagram van 3-jarig meisje met abortief ziektebeloop.



Figuur 9. Ziektediagram van 9-jarige jongen met abortief ziektebeloop.

patiënten staakten hun werk meestal niet, hoewel zij geen zin hadden om te werken. Zij voelden zich loom. Objectief kenmerkte hun algemene toestand zich soms in een bleek en betrokken gelaat.

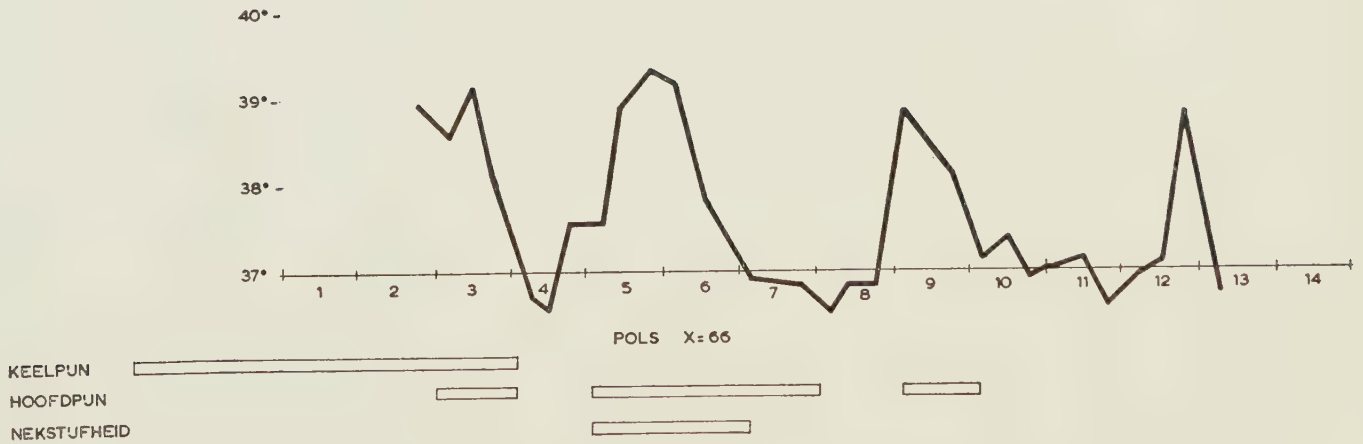
Duur: in bijna alle gevallen waren na de derde ziektedag deze klachten verdwenen.

d. *Groep van < 1-jarigen met abortieve ziektevorm*

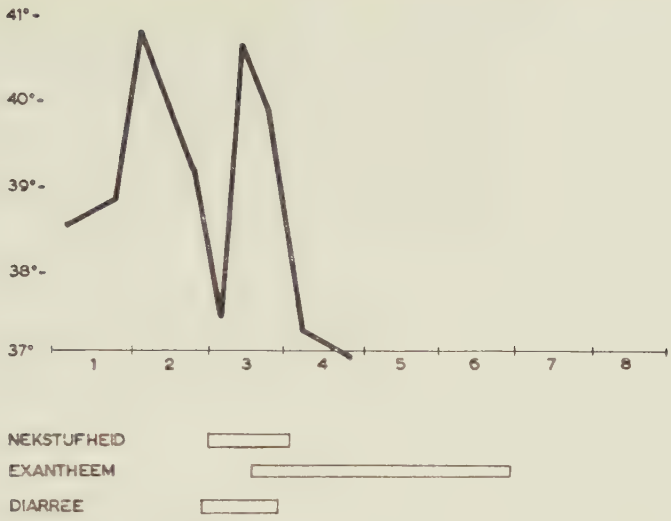
Voorkomen van de verschijnselen: in 87% van de gevallen.

Aard van de verschijnselen: slechte eetlust, jengelig, slaperig, huilerig, humeurig, en teruggeven van de voeding. Objectief: bleekheid, doffe haren, droevige gelaatsexpressie.

Duur: wisselend. De meeste kinderen waren na 4 tot 8 dagen wel weer opgeknapt. Enkele kinderen kregen pas na 12 tot 15 dagen weer een normale eetlust en neiging om te gaan spelen.



Figuur 10. Ziektediagram van 34-jarige man met meningitisch ziektebeloop.



Figuur 11. Ziektediagram van jongen van 11 maanden met meningitisch ziektebeloop.

e. *Groep van 1—16-jarigen met abortieve ziektevorm*

Voorkomen van de verschijnselen: in 81% van de gevallen.

Aard van de verschijnselen: bij herhaling wordt gemeld dat de kinderen uit school naar huis werden gebracht op de eerste ziektedag. Ze klaagden over moeheid; kleineren gingen op de grond liggen of liepen met knikkende knieën rond. Ouderen klaagden over moeheid in de benen. 's Nachts waren de kinderen koortsig en onrustig; overdag hangerig en slaperig. De eetlust was gewoonlijk slecht. De kinderen zagen er bleek uit. De bereidwilligheid van de verzorgers de aan hen toevertrouwde kinderen bedrust te laten houden was matig. (Men is geneigd van de arts instantelijke genezing te verwachten.) In veel gevallen was de bedrust beperkt tot ½ à 1 dag. De verschijnselen van algemeen ziekzijn culmineren op de vierde ziektedag. Enkele kinderen maakten een behoorlijk zieke indruk en lagen apathisch te bed. De aantekeningen van de vijfde ziektedag vermelden bijna monotoon een vaal, grauw uiterlijk.

Duur van de verschijnselen: de overgang naar de reconvalescentiefase is niet scherp te markeren. Bij benadering kon de laatste gesteld worden op de zevende dag: er was op deze dag sprake van een geleidelijk herstel van de eetlust.

f. *Groep > 16-jarigen met een abortief beloop*

Voorkomen van algemene klachten in 72% van de gevallen.

Aard van de verschijnselen: de eerste drie ziektedagen overwegend klachten over gebrek aan eetlust, moeheid, en algemeen ziekte-gevoel.

Wanneer de patiënten proberen ermee door te lopen schieten ze niet op met hun werk. De armen en de benen wegen zwaar. De vierde ziektedag waren een belangrijk aantal patiënten weer in staat hun werk normaal te hervatten. De anderen bleven tot de 7e ziektedag nog klagen over rugpijn, duizeligheid en loomheid. Objectief gezien was aan de patiënten wel waar te nemen dat zij niet gezond waren: zij zagen er bleek en weggetrokken uit.

De duur van de verschijnselen kon op 6 dagen maximaal worden gesteld. Daarna konden de klachten als typische reconvalescentie-verschijnselen worden geduid.

g. *Groep < 1-jarigen met meningitische ziektevorm*

Voorkomen van de verschijnselen in 80% van de gevallen.

Aard van de verschijnselen: de zuigelingen drinken minder, zijn bleek en huilerig. Zij leken wat droevig en lachten niet.

Duur van de verschijnselen: ± 8 dagen.

h. *Groep 1—16-jarigen met meningitische ziektevorm*

Voorkomen van de verschijnselen in 92% van de gevallen. *Aard* van de verschijnselen: de kinderen waren in het begin van de ziekte weinig ziek. Zij hadden geen eetlust, waren hangerig en vervelend, huilerig en slaperig. Enkelen klaagden over pijn in de bovenbenen. De avond van de eerste ziektedag waren zij gewoonlijk koortsig. Dit bleef zo op de tweede ziektedag. De derde en vierde ziektedag leken de verschijnselen weer af te nemen. De kinderen bleven wel moe en hangerig maar maakten geen ernstig zieke indruk. Verschillende kinderen bezochten de school nog steeds. De avond van de vierde ziektedag of in de loop van de vijfde ziektedag verergerden de verschijnselen. De meeste kinderen werden dan flink ziek. Na een of twee dagen echter knapten de meeste kinderen weer op. Zij bleven nog wel enkele dagen lusteloos en slaperig.

Duur van de verschijnselen: gewoonlijk was na de 8e ziektedag de eetlust weer enigszins teruggekeerd. De kinderen zagen er nog wel dof en glansloos uit, maar konden gemiddeld op de 9e ziektedag weer voor het eerst naar buiten.

i. *Groep van > 16-jarigen met meningitische ziektevorm*

Voorkomen van de verschijnselen: in alle gevallen.

Aard van de verschijnselen: de eerste ziektedag werd gekenmerkt door moeheid en lusteloosheid. Gewoonlijk werkten de patiënten nog wel door. 's Avonds waren zij meestal wat koortsig. De tweede ziektedag verergerden deze klachten. Enkele patiënten waren al niet meer in staat op de been te blijven. De derde dag bereikten de klachten gewoonlijk een eerste hoogtepunt. De patiënten waren hun eetlust kwijt, klaagden over rugpijn en algemeen ziekzijn. De vierde ziektedag ging het meestal weer beter. Klachtenvrij waren de patiënten echter niet: zij voelden zich slap, waren zweterig, moe en klaagden nog over lendenpijn. De eetlust bleef ook slecht.

Het algemeen ziekzijn bereikte gemiddeld op de 5e en 6e ziektedag het hoogtepunt. Daarna verbeterden de patiënten meestal weer. Zij bleven echter tot de 10e ziektedag nog klagen over slechte eetlust, lusteloosheid en slaperigheid.

Duur van de verschijnselen: uit de aantekeningen bleek, dat de reconvalescentie gemiddeld intrad op de 10e ziektedag.

§ 5. *Exantheem*

Betreffende het *voorkomen* van een exantheem is reeds opgemerkt dat er een correlatie bestaat met de leeftijd. In totaal werd bij 54% (122 van de 222 patiënten) een exantheem gezien. Naar de leeftijd verdeeld:

bij de 0— 4-jarigen: 85 maal op de 94 = 90%,
bij de 5— 9-jarigen: 17 maal op de 25 = 68%,
bij de 10—19-jarigen: 9 maal op de 14 = 64%,
bij de 20—29-jarigen: 6 maal op de 41 = 15%,
bij de > 30-jarigen: 5 maal op de 48 = 10%.

Er was dus een met het stijgen van de leeftijd regelmatig dalende frekwentie van het voorkomen van het exantheem. Voor de verschillende ziektevormen werden weinig uiteenlopende cijfers verkregen, zoals tabel 16 leert.

TABEL 16 *Voorkomen van exantheem bij verschillende leeftijdsgroepen en ziektevormen*

	0—4-jarigen	5—19-jarigen	20-jarigen en ouder
Inapparente vorm	82%	40%	4%
Abortieve vorm	94%	45%	28%
Meningitische vorm	95%	55%	22%

Alleen het percentage van de inapparente vorm, met name voor de categorie 20-jarigen en ouder, is geringer. Mogelijk heeft hier de *duur* van het exantheem en daarmee de kans om het op te merken een rol gespeeld. De gemiddelde duur van het exantheem bedroeg bij de 0—4-jarigen, 4,0 dag, bij de 5—19-jarigen 3,1 dag en bij de meer dan 20-jarigen 2,0 dag. Een berekening over de duur van het exantheem bij de drie ziektevormen levert een resultaat als neergelegd in tabel 17.

Opgemerkt worde, dat bij deze berekeningen een tiental patiënten met een opmerkelijk langdurig exantheem buiten beschouwing zijn gebleven. Het bleek dat de lange duur van het exantheem bij deze patiënten niet afhankelijk was van de vorm, noch van de leeftijd: in alle leeftijdsgroepen en bij alle ziektevormen kwamen deze voor. Mogelijk waren hier

constitutionele factoren in het spel. De duur van deze uitzonderlijk lange exanthemen was: 3 maal 9, 1 maal 10, 1 maal 12, 1 maal 14, 1 maal 15, 1 maal 17, 1 maal 19 en 1 maal 21 dagen.

TABEL 17 *Gemiddelde duur van het exantheem bij verschillende leeftijdsgroepen en ziektevormen*

	0—4-jarigen	5—19-jarigen	20-jarigen en ouder
Inapparente vorm	3,7 dag	2,7 dag	1,0 dag
Abortieve vorm	4,0 dag	3,2 dag	2,3 dag
Meningitische vorm	4,4 dag	4,2 dag	2,0 dag

Het aantal exanthemen gerangschikt naar de ziektedag waarop zij begonnen, is weergegeven in tabel 18:

TABEL 18 *Aantal exanthemen en gemiddelde duur, gerangschikt naar de ziektedag*

Ziektedag	Aantal	Gemiddelde duur (dagen)
1	44	3,4
2	20	3,8
3	26	3,8
4	15	3,6
5	7	2,3
6	4	5,5
7	1	4
8	2	3,5
9	1	2
10	1	5

Het blijkt hieruit, dat er geen correlatie is tussen de duur van het exantheem en de ziektedag waarop het begint. Evenmin bleek er correlatie te bestaan tussen de leeftijd en de eerste exantheemdag, zoals blijkt uit tabel 19.

Wel bleek de eerste exantheemdag later op te treden naarmate de ziekte een ernstiger beloop had. Zoals blijkt uit figuur 12 viel de eerste exantheemdag bij inapparent ziektebeloop gewoonlijk op de eerste ziektedag.

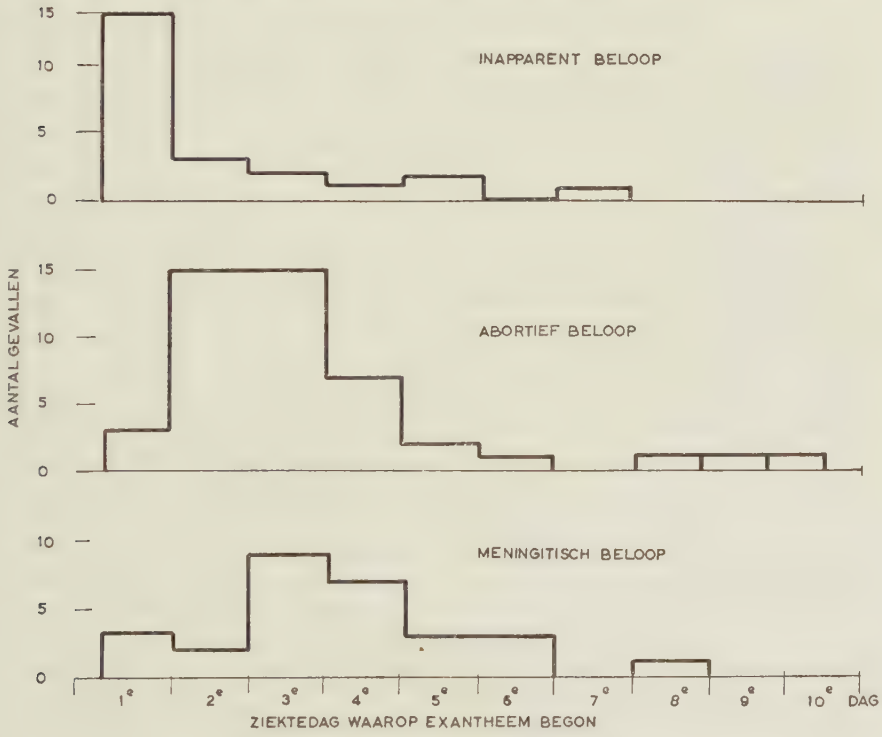
TABEL 19 *Verband tussen eerste exantheemdag en leeftijdsgroepen*

Ziektedag waarop exantheem optrad	0—4-jarigen	5—19-jarigen	20-jarigen en ouder
1	75%	18%	7%
2	75%	15%	10%
3	73%	27%	0%
4	74%	13%	13%
5 of later	69%	25%	6%

Bij abortief beloop begon het exantheem gewoonlijk op de tweede of derde ziektedag. Bij de meningitische vorm begon het exantheem meestal op de derde of vierde dag.

Het *hoogtepunt van het exantheem* werd bij inapparent ziektebeloop op de 1,7e exantheemdag, bij abortief ziektebeloop op de 2,0e exantheemdag en bij meningitisch ziektebeloop op de 2,1e exantheemdag bereikt.

De *localisatie* van het exantheem was voor de verschillende leeftijden ook uiteenlopend. Bij zuigelingen was in de meeste gevallen de gehele



Figuur 12. Begin van het exantheem bij onderscheiden ziektevormen.

lichaamsoppervlakte bezet door efflorescenties. Ook de huid van het behaarde hoofd, de handpalmen en voetzolen vertoonden een typisch exantheem. Bij volwassenen daarentegen beperkte het exantheem zich in de meeste gevallen tot de wangen, de nekhuid en de huid van borst en schouders. Kinderen hadden nagenoeg altijd een exantheem op het gelaat, met name op de wangen. Overigens was daarnaast ook elders op de huid het exantheem bij hen aanwezig: in de hals, de nek, op de romp en de extremiteiten. Soms was het exantheem bij hen niet gegeneraliseerd. In deze gevallen werd het bijvoorbeeld niet waargenomen op de romp of op de extremiteiten. Er was geen voorkeur voor de bovenste of onderste ledematen. In evenveel gevallen kwam het exantheem voor alleen op de onderste of bovenste extremiteiten. Ook de dichtheid van de efflorescenties was wisselend: op de huid van de rug bijvoorbeeld kon het exantheem zeer dicht zijn, terwijl op de borsthuid en de extremiteiten dan slechts verspreide efflorescenties werden gezien. Eenzelfde correlatie als voor het vóórkomen van het exantheem bij de verschillende leeftijdsgroepen gold voor de uitbreiding hiervan: met het stijgen van de leeftijd was er sprake van een geringere uitbreiding van het exantheem over het lichaamsoppervlak.

De *beginlocalisatie* was:

39% van de gevallen het gelaat of de nek,
31% van de gevallen het ventrale gedeelte van de romp,
14% van de gevallen het dorsale gedeelte van de romp,
10% van de gevallen de bovenste extremiteiten,
6% van de gevallen de onderste extremiteiten.

Het exantheem ontstond gewoonlijk snel: in de loop van enkele uren kwam het op. In 4 gevallen werd het ingeluid door urticariële efflorescenties. Deze gingen enkele dagen vooraf aan het typische exantheem.

De uitbreiding van het exantheem van de beginlocalisatie tot de definitieve localisatie voltrok zich gewoonlijk binnen 24 uur. Daarna nam het exantheem soms nog wel toe in aantal efflorescenties, echter niet in uitbreiding over andere huidgebieden. De intensiteit van het exantheem was vooral na het bereiken van het hoogtepunt meestal erg wisselend: soms was het een halve dag niet te zien, daarna kwam het opnieuw op. Bij enkele kinderen bleef dit wisselende karakter van het exantheem tot ± 14 dagen na de acute ziekteverschijnselen voortbestaan.

Dermatologisch kan het exantheem beschreven worden als een eruptie bestaande uit niet confluerende, niet jeukende, niet schilferende, monomorfe, soms licht papuleuze folliculaire erythemen van vrij circumscript karakter en met een doorsnede van 1 tot 5 mm. Vrij dikwijls was er een bleke hof waar te nemen rondom de erythemateuze papel. Bij diascopie kon het omgekeerde effect worden bereikt: bij lichte druk verscheen een rode hof met een bleek centrum ter plaatse van de papel. Bij het uitoefenen van meer druk met de diascoop verdween de roodheid. Op plaatsen waar geen exantheem waarneembaar was, kon soms met diascopisch

onderzoek een verschijnsel worden opgewekt bestaande uit het optreden van bleke ronde vlekken met een doorsnede van ± 5 mm. Aan dit verschijnsel kan het voorkomen van noduli in het onderhuidse bindweefsel ten grondslag hebben gelegen.

De verhevenheid wisselde sterk. In de meeste gevallen was deze weinig geprononceerd. Soms echter gaf het strijken van de hand over het exantheem een rasp-gevoel.

Het exantheem was dikwijls puntvormig. Het circumscripte karakter nam echter met de leeftijd af. Bij volwassenen was het aspect dan ook vager, vlekkeriger, dan bij kinderen. Op de wangen echter was zowel bij volwassenen als bij kinderen het exantheem van een ander karakter. Het erytheem was grover, was minder scherp begrensd en conflueerde dikwijls, zodat de wangen dikwijls diffuus rood waren. Op de wangen persisteerde het exantheem ook het meest.

De kleur van het erytheem was gewoonlijk rose-rood. In twee gevallen werd het exantheem haemorrhagisch (bij een kind van 10 maanden met abortief ziektebeloop en een kind van 2 jaar met meningitisch ziektebeloop).

§ 6. *Lymfklieren*

Bij de leeftijdsgroep boven de 16 jaar werden bij geen enkele patiënt vergrote klieren vastgesteld: bij de inapparente, bij de abortieve, noch bij de meningitische ziektevorm.

Wel werden deze gevonden bij de leeftijdsgroepen van de <1-jarigen en de 1—16-jarigen. Zie voor het voorkomen tabel 20.

TABEL 20 *Voorkomen van lymfkliervergroting bij verschillende leeftijdsgroepen en ziektevormen*

	< 1-jarigen	1—16-jarigen
Inapparente vorm	50%	25%
Abortieve vorm	71%	72%
Meningitische vorm	100%	69%

Uit tabel 20 blijkt, dat in het algemeen het voorkomen van lymfkliervergroting frekwenter was bij de zuigelingen dan bij de wat oudere kinderen en dat de ernst van de ziekte eveneens invloed had op de frekwentie: bij de meningitische vormen werd het veelvuldiger vastgesteld dan bij de inapparente vormen.

Betreffende de aard van de lymfkliervergroting kan worden opgemerkt dat deze geen grote vormen aannam. Er was meer sprake van een wat geprononceerde polymicroadenie. Een opmerkelijk gelocaliseerde of tot bepaalde klierstations beperkte verdeling werd niet vastgesteld. De lichte

zwelling van de occipitaalklieren en van de klieren op het mastoid ging gepaard met overeenkomstige zwellingen van de cervicaal, axillair en inguinaalklieren. Een uitzonderlijke vergroting werd enkele malen gezien. Het betrof altijd de retro-mandibulaire klieren. Hier werden 8 maal lymfklierpakketten ter grootte van een duivenei waargenomen. Vermoedelijk was dit een gevolg van secundaire infecties van door het virus veroorzaakte laesies in de mond- en keelholte. De grootste klieren op het occiput overtroffen de grootte van een maïskorrel niet.

De lymfkliervergroting was reeds op de eerste ziektedag manifest. Op de 3e tot 6e ziektedag werd het maximum bereikt. Een duidelijke afname kon niet worden vastgesteld: na 3 tot 4 weken was de polymicroadenie nog steeds aanwezig.

§ 7. *Zintuigen*

Aangaande de *ogen* werden drie groepen van afwijkingen gevonden:

a. Klachten over *wazig zien*. Dit werd 2 maal aangetroffen. Bij een 22-jarige patiënt met een abortief ziektebeloop op de derde ziektedag, en bij een 27-jarige patiënt met een abortief ziektebeloop eveneens op de derde ziektedag. Er werd geen fundusonderzoek gedaan zodat de oorzaak van deze klachten niet kon worden opgehelderd. (Mogelijk is hiervoor een papillitis verantwoordelijk geweest.)

b. *Photophobie*. Deze klachten werden bij abortief en meningitisch ziektebeloop herhaaldelijk spontaan geuit. Bij de routine-anamnese is verzuimd systematisch naar het voorkomen van deze klacht te vragen. Een frekwentie-analyse was dan ook niet mogelijk.

c. *Conjunctivitis*. Over het voorkomen hiervan bij de verschillende leeftijdsgroepen en ziektevormen zijn reeds in § 1 van dit gedeelte percentages vermeld. Over de aard van de conjunctivitis kan gezegd worden dat deze zich uitte door een in het algemeen licht versterkte vaattekening van de conjunctiva bulbi en een lichte hyperaemie van de conjunctiva palpebrae. Er werd geen purulente afscheiding waargenomen. Indien er al sprake was van een opvallende exsudatie was deze van muceus karakter. De conjunctivitis begon in geen enkel geval voor de eerste ziektedag en was na de eerste ziekteweek in praktisch alle gevallen hersteld. Bij één patiëntje van twee jaar met de meningitische vorm was op de tweede ziektedag een zodanig sterke pericorneale vaatinjectie aanwezig dat de diagnose iridocyclitis werd overwogen.

Betreffende de oren:

Otitis media acuta werd één maal gevonden bij de inapparente ziektevorm en wel bij een patiëntje van 12 jaar op de eerste ziektedag. Bij de abortieve ziektevorm werd deze afwijking één maal gevonden op de vierde ziektedag bij een kind van 4 jaar. Dit was tevens het enige geval waarbij de otitis resulteerde in een loopoor. Alle overige gevallen herstelden zonder

perforatie. Otoscopie werd alleen verricht als er klachten over oorpijn bestonden. Er werd gewoonlijk een slechts licht hyperaemisch trommelvliesbeeld gevonden. Veelvuldiger werd een otitis media acuta geconstateerd bij patiënten met de meningitische vorm:

op de eerste ziektedag bij 2 patiënten (1 en 6 jaar)
op de derde ziektedag bij 1 patiënt (6 jaar)
op de vierde ziektedag bij 1 patiënt (13 jaar)
op de zesde ziektedag bij 3 patiënten (3, 23 en 42 jaar)

Alle patiënten werden voor hun otitis uitsluitend behandeld met locootalgan-druppels. De klachten waren in alle gevallen na 1 of 2 dagen verdwenen.

§ 8. *Afwijkingen van de mond- en keelholte*

Bij de < 1-jarigen met een inapparent ziektebeloop was de tong gewoonlijk beslagen. De farynxbogen waren meestal wat rood. Bij een van de 14 patiëntjes werd een herpangina gevonden. Op de voorste farynxboog was op de derde ziektedag van dit 11 maanden oude kindje een drietal circumscripte, met troebel vocht gevulde kleine vesiculae te zien (ø 1½ mm).

Bij de 24 patiënten van de leeftijdsgroep van de 1—16-jarigen met de inapparente ziektevorm werden in 25% der gevallen klachten over keelpijn gehoord. Objectief was de tong bedekt met een beslag dat tot de 9e ziektedag werd gezien. In één geval werd de eerste ziektedag een angina tonsillaris gevonden. De tonsillen van dit 12 jaar oude kind waren bedekt met een fijn bleek-geel netvormig beslag. In twee andere gevallen werd op de vierde, resp. vijfde ziektedag een herpangina gevonden. Bij het eerste patiëntje, een kind van 8 jaar, tekenden talrijke kleine vesiculae zich af tegen een rood geïnjiceerd palatum molle. Het andere patiëntje, een kind van 12 jaar, vertoonde een aantal met een melkachtig vocht gevulde blaasjes op de voorste farynxboog. Gewoonlijk waren het weke verhemelte, de farynxbogen en de achterste farynxwand diffuus rood, soms wat pasteus. Na de 8e en 9e ziektedag werd een normaal beeld gevonden.

Bij de > 16-jarigen met inapparent ziektebeloop werden in 28% van de gevallen klachten over keel- of slikpijn gehoord. Objectief werden bij de 53 patiënten van deze groep geen herpanginae en geen beslag op de slijmvliezen gevonden. Wel was de keel meestal sterker geïnjiceerd gedurende de eerste ziektedagen. Een enkele maal was deze zelfs vuurrood met duidelijk gezwollen lymffollikels.

Bij de 16 < 1-jarigen met abortief ziektebeloop werd 3 maal een herpangina gevonden: één maal bij een kindje van 9 maanden op de vijfde ziektedag, één maal bij een kind van 9½ maand op de eerste ziektedag en één maal bij een kindje van 11 maanden op de tweede ziektedag. Dit laatste kindje toonde talrijke speldeknopgrote vesiculae op de voorste fa-

rynxbogen, bij de inplanting van de uvula en (wat dunner gezaaid) op het zachte verhemelte. De vijfde ziektedag waren deze voor het grootste deel reeds weer verdwenen. Een ander kindje van 4 maanden had een rood ontstoken tonsil links met een gele pusprop op de tweede ziektedag. De zesde ziektedag was hierin nog slechts een klein geel puntje te zien. De overige kinderen vertoonden alleen een rode keel gedurende de eerste ziektedagen.

Bijna zonder uitzondering toonde de tong van de 1—16-jarigen met abortief ziektebeloop een wit aspect gedurende de eerste 1 à 2 weken van de ziekte. Van de 53 patiënten van deze groep klaagden 34% over keelpijn. De eerste twee ziektedagen was er sprake van een matige roodheid van de keel. De tonsillen waren meestal iets vergroot en eveneens matig geïnjiceerd. Op de derde en vierde ziektedag waren de objectieve afwijkingen het duidelijkst: de fauces waren soms vuurrood en vertoonden een enkele maal een slijmerig beslag. Na de zevende ziektedag nam de sterkte van de vaatinjectie geleidelijk af. Bij een 6-jarig kind werd op de zesde ziektedag een geel-bleek netwerk op de wat rood ontstoken tonsillen waargenomen. Een soortgelijk netwerk werd op de vijfde ziektedag bij een ander 6-jarig kind gezien op de voorste farynxboog. Bij drie kinderen van achtereenvolgens 1, 1½ en 4 jaar werd op de tweede, derde respectievelijk vierde ziektedag een tonsillitis vastgesteld met witte of wit-gele puntjes in de crypten. Twee andere patiënten, van 6 en 11 jaar, vertoonden beiden op de tweede ziektedag een beslag op de tonsillen. Bij de eerste was dit beslag wit-achtig en overspande de ruimte tussen de tonsilcrypten met fijne, streepvormige bandjes. Deze patiënt toonde bovendien het beeld van een herpangina: op de voorste farynxwand was beiderzijds een driehoekig veld te zien, samengesteld uit blaasjes met een doorsnede van 1 tot 3 mm. Op de zesde ziektedag waren geen afwijkingen meer te zien, behoudens nog vergrote tonsillen en versterkte vaatinjectie. Bij de andere patiënt was er een etterig beslag op de rechter tonsil te zien. Weer een andere patiënt, een kind van 4 jaar, toonde op de tweede ziektedag eveneens zowel een lichte herpangina als een tonsillitis met een puspropje in beide tonsillen. Behalve bij de reeds genoemde patiënten werd bij 9 andere patiënten van deze groep nog het beeld van een herpangina gevonden. Gewoonlijk waren het kleine vesiculae met een vurig rode hof op de farynxbogen. De ziektedag waarop deze werd geconstateerd was twee maal op de eerste, één maal op de tweede, twee maal op de derde, één maal op de vijfde, 2 maal op de zevende en één maal op de tiende ziektedag. De bestaansduur van de blaasjes bedroeg 4 à 5 dagen. De indruk werd verkregen dat alle vesiculae ongeveer gelijktijdig begonnen. Een patiënt uit deze groep vertoonde een licht haemorrhagisch enantheem.

Bij de 18 > 16-jarigen met een abortief ziektebeloop werden in 44% van de gevallen klachten vernomen van keelpijn. Vanaf de eerste ziektedag was de keel meestal rood. Twee patiënten vertoonden speldeknopgrote witte spikkels op het zachte verhemelte op achtereenvolgens de

tweede en derde ziektedag. De tong was gewoonlijk wit. Een patiënt van 26 jaar had op de vijfde ziektedag beiderzijds gele punten in de tonsillen. Dezelfde patiënt toonde op de achtste ziektedag enkele vesiculae op de farynxbogen met een donkerrode hof. Een andere patiënt toonde op de eerste ziektedag beiderzijds ± 3 à 4 kleine gele punten in de tonsillen, terwijl op de farynxbogen en de uvula speldeknop- tot gerstekorrel-grote vesiculae zichtbaar waren. De farynx was sterk geïnjiceerd. Het verhemelte was niet rood; wel waren enkele speldeknop-grote donkerrode (haemorrhagische?) vlekjes te zien.

Van de 5 < 1-jarigen met een meningitisch ziektebeloop vertoonden twee patiëntjes een herpangina. De keel was vurig rood. Op de derde ziektedag waren bij een kindje van 5 maanden talrijke wit-gele grote vesiculae zichtbaar. Bij een kindje van 11 maanden waren op de negende ziektedag nog vesiculae zichtbaar. Bovendien waren tegen de rode achtergrond van de farynxbogen wit-gele strengetjes te zien.

Van de 24 1—16-jarigen met een meningitisch ziektebeloop, waarvan 42% over keelpijn klaagde, werd een witte tong tot 3 weken na de eerste ziektedag nog waargenomen. De keel was gewoonlijk duidelijk rood ontstoken gedurende de eerste 7 ziektedagen. Soms was een slijmerig beslag zichtbaar op de fauces. Bij een 2½-jarige patiënt werden witte stippels op de farynxbogen gezien op de vijfde ziektedag. Bij 5 patiënten was een beslag zichtbaar. Een kind van 6 jaar toonde op de derde ziektedag duidelijk gezwollen tonsillen met witte propjes in de crypten en op de farynxbogen witte dotten en witte bandjes. Op de vierde ziektedag werd een duidelijke nettekening op de tonsillen gezien bij twee kinderen van 9 en 13 jaar. Een kind van 4 jaar toonde kleine puspropjes in de tonsillen op de vierde ziektedag. Op de vijfde ziektedag werden bij een 4-jarig kind talrijke wit-gele propjes in de tonsillen gezien. Op de negende ziektedag had dit beeld plaats gemaakt voor een beslag van wit-gele flarden op de rood ontstoken tonsillen. Bij drie patiënten van deze groep werd een herpangina gezien op achtereenvolgens de eerste, zesde en negende ziektedag. Twee patiëntjes (3 en 4 jaar) hadden op de vierde, respectievelijk de zesde ziektedag haemorrhagische puntjes op het verhemelte.

Van de 18 > 16-jarige patiënten met meningitisch ziektebeloop was de keel gewoonlijk vurig rood gedurende de eerste ziekteweek. Een enkele maal was de uvula wat oedemateus. Een 42-jarige patiënt vertoonde op de vierde ziektedag witte puntvormige verhevenheden op de farynxbogen. Drie patiënten hadden op de derde of vierde ziektedag een netvormig beslag op de tonsillen of wit-gele propjes in de crypten. Een andere patiënt had dit ook en bovendien op de derde ziektedag een herpangina. Haemorrhagisch was de roodheid op de farynxbogen in één geval op de derde ziektedag.

Betreffende de ziektedag waarop de patiënten voor het eerst keelpijn aangaven en de duur van deze klacht, blijkt uit tabel 21 dat de keelpijn bij

een ernstiger ziektebeloop gemiddeld van langere duur was en gemiddeld iets later in het ziektebeloop begon. Bij twee patiënten was de keelpijn begonnen op de dag voor de eerste ziektedag.

Bij een patiënt werd bacteriologisch onderzoek verricht. Er werden vergroenende streptococcen gekweekt.

TABEL 21 *Begin en duur der keelpijnklachten*

Leeftijd	1—16-jarigen	> 16-jarigen
Inapparente vorm	Begin 2,2e dag Duur 1,8e dag	Begin 1,6e dag Duur 2 dagen
Abortieve vorm	Begin 2,5e dag Duur 1,9e dag	Begin 1,8e dag Duur 2,8 dagen
Meningitische vorm	Begin 2,8e dag Duur 3,2 dagen	Begin 3,9e dag Duur 4,8 dagen

§ 9. *Afwijkingen van de tractus respiratorius*

Neusbloedingen kwamen bij 5 patiënten voor:

bij een patiënt van 23 jaar met inapparent ziektebeloop op de 10e ziektedag,

bij een patiënt van 10 jaar met abortief ziektebeloop op de 1e ziektedag,

bij een patiënt van 3 jaar met meningitisch ziektebeloop op de 4e ziektedag,

bij een patiënt van 6 jaar met meningitisch ziektebeloop op de 7e ziektedag,

bij een patiënt van 33 jaar met meningitisch ziektebeloop op de 1e ziektedag.

Bij de < 1-jarigen met inapparent ziektebeloop werd bij één van de 14 kinderen een sereuze rhinitis waargenomen van de vierde tot en met de zesde ziektedag. Bij geen van de kinderen werden longafwijkingen waargenomen.

Bij de 1—16-jarigen met inapparent ziektebeloop werd bij de 24 ziektegevallen één maal een sereuze rhinitis waargenomen van de eerste tot de tiende ziektedag. Bij dit zelfde kindje ontwikkelde zich een bronchitis die van de 10e tot de 24e ziektedag duurde. Het kindje (1½ jaar) had hoestbuien en wel in die mate dat het meermalen tot braken kwam.

Bij de > 16-jarigen met een inapparent ziektebeloop werd bij 4 van de 53 patiënten een lichte rhinitis vastgesteld (één maal van de derde tot en met de vijfde ziektedag, 2 maal gedurende de 2 eerste ziektedagen en één maal gedurende de 3 eerste ziektedagen en 2 dagen daaraan voorafgaande). Eén patiënt hoestte. Er waren objectief geen longafwijkingen. De hoest

begon twee dagen voor de eerste ziektedag en was op de zesde ziektedag nog niet verdwenen.

Bij de < 1-jarigen met abortief ziektebeloop werd bij 5 van de 16 patiënten een lichte rhinitis gevonden gedurende de eerste 5 ziektedagen. Hoesten werd in deze groep 6 maal aangetroffen. De hoest begon gemiddeld op de tweede à derde ziektedag en duurde gemiddeld 4 dagen. Objectieve longafwijkingen werden niet geconstateerd.

Bij de 1—16-jarigen met abortief ziektebeloop werd bij 8 van de 53 patiënten een rhinitis vastgesteld. In enkele gevallen was de neusafvloed niet sereus maar mucopurulent. De rhinitis begon één maal 8 dagen voor de eerste ziektedag, 5 maal op de eerste ziektedag en 2 maal op respectievelijk de tweede en zesde ziektedag. De duur van de rhinitis bedroeg gemiddeld 4 dagen. Hoesten werd in 10 gevallen waargenomen. De aard van de hoest liep uiteen van wat kuchen tot een blafhoest waardoor het hele gezin 's nachts werd wakker gehouden. Het hoesten begon 2 maal enige dagen voor de eerste ziektedag, 2 maal op de eerste ziektedag en 6 maal van de derde tot de tiende ziektedag. De duur bedroeg gemiddeld 7½ dag. In twee gevallen werden objectieve longafwijkingen geconstateerd, waarbij de diagnose werd gesteld op een bronchopneumonie (crepiterende rhonchi) en een bronchitis (gierende rhonchi).

Bij de 18 > 16-jarigen met abortief ziektebeloop werd 2 maal een rhinitis gedurende de eerste 3 ziektedagen geconstateerd. Hoesten (zonder objectieve afwijkingen bij percussie en auscultatie van de longen) werd 4 maal vastgesteld: één maal op de eerste, 2 maal op de tweede en één maal op de tiende ziektedag. De duur van het hoesten bedroeg gemiddeld 4 dagen.

Bij de < 1-jarigen met een meningitisch ziektebeloop werd bij één van de 5 gevallen een kortdurende rhinitis gezien gedurende de twee eerste ziektedagen. Twee zuigelingen hoestten: een kindje gedurende de twee eerste ziektedagen, en een gedurende de 8 eerste ziektedagen.

Bij de 1—16-jarigen met meningitisch ziektebeloop werd bij 5 van de 24 ziektegevallen een rhinitis gevonden. Deze duurde gemiddeld 2 dagen en begon gemiddeld op de vierde ziektedag. Hoestklachten werden bij 9 patiënten aangetroffen. De hoest duurde gemiddeld 4½ dag en begon gemiddeld op de derde ziektedag in acht gevallen en had in één geval al een week geduurd voor de patiënt ziek werd. Objectief werd eenmaal een verkorte percussietoon en verscherpt ademgeruis rechts achter onder gevonden op de eerste ziektedag en eenmaal over de gehele thorax verspreide vochtige grofblazige rhonchi van de tweede tot en met de vijfde ziektedag.

Bij de > 16-jarigen met meningitisch ziektebeloop werd bij 4 van de 18 patiënten een rhinitis gevonden. Deze duurde gemiddeld 4 dagen en begon achtereenvolgens op de derde, zesde, dertiende en achttiende ziektedag. Hoesten werd vastgesteld bij 5 patiënten. Dit begon gemiddeld op de achtste ziektedag en duurde gemiddeld 5 dagen. Eén patiënt

gaf bloederig sputum op. Bij een andere patiënt werden rhonchi gehoord.

Herpes simplex labialis werd waargenomen bij 3 patiënten:

bij een patiënt van 25 jaar met abortief ziektebeloop op de tweede ziektedag,

bij een patiënt van 26 jaar met abortief ziektebeloop op de zevende ziektedag,

bij een patiënt van 36 jaar met abortief ziektebeloop op de tiende ziektedag.

§ 10. *Afwijkingen van de tractus circulatorius*

Het bepalen van de polsfrekwentie behoorde niet tot het routine-onderzoek, evenmin het opnemen van de bloeddruk. Deze verrichtingen konden evenmin worden overgelaten aan de verzorgers van de patiënt. Alleen bij de volwassen patiënten met een meningitisch ziektebeloop werd de polsfrekwentie tijdens het bezoek bepaald. In 6 van de 16 gevallen was de pols duidelijk relatief vertraagd, tijdens het hoogtepunt van het ziekzijn.

Wij beschikten niet over een electrocardiograaf. Hierdoor was het niet mogelijk lichte myocarditiden op te sporen. Ernstiger vormen hiervan werden niet gediagnostiseerd bij de hier geanalyseerde groep patiënten, hoewel de aandacht hierop gericht was in verband met het voorkomen van 4 gevallen van een vrij ernstige myocarditis van onbekende aetiologie. Dit aantal is ongewoon hoog voor onze praktijk. Deze myocarditiden werden waargenomen en bij onderzoek door de kinderarts of internist electrocardiografisch bevestigd tijdens de eerste 5 maanden van het jaar 1956, gedurende welke nog geen systematische observatie van de ziekte plaats vond. Bij de incidentele ziektegevallen waarbij gedurende de tweede helft van 1956 de verdenking op myocarditis rees, werd deze diagnose na specialistisch onderzoek in geen enkel geval bevestigd.

§ 11. *Afwijkingen van lever en milt*

Een licht vergrote milt werd 4 maal gevonden. In alle gevallen bij zeer jonge kinderen. De bevindingen bij de palpatie van de milt waren in deze gevallen eerder opvallend door de consistentie van de milt, dan door de miltvergroting. Bij jonge kinderen is een palpabele milt geen pathologisch verschijnsel. In alle 4 gevallen werd de milt gevoeld als een ¾ à 1 vinger brede, onder de ribbenboog uitstekende rand, met een consistentie overeenkomende met die van een gecontraheerde spier. In drie gevallen betrof het kinderen met een abortief ziektebeloop (2 zuigelingen en 1 kind van 3 jaar, vastgesteld op achtereenvolgens de 17e en 2 maal de 4e ziektedag). Het andere geval betrof een kind van 1 jaar met een meningitisch ziektebeloop (vastgesteld op de derde ziektedag).

Een leververgroting werd 2 maal aangetroffen. In beide gevallen was het ziektebeloop abortief en ging de leververgroting (1 vinger onder de ribbenboog) gepaard met een miltvergroting. Een volwassen patiënt met

een inapparent ziektebeloop gaf pijn aan bij druk in de leverstreek. De urobiline-reactie was bij deze patiënt negatief.

Icterus werd bij geen enkele patiënt waargenomen.

§ 12. *Afwijkingen van de tractus intestinalis*

Bij de < 1-jarigen met inapparent ziektebeloop kwam in 50% der gevallen diarree voor. Deze duurde gemiddeld ongeveer twee dagen en begon gemiddeld op de 3,6e ziektedag. Deze diarree was niet ernstig. Het aantal vuile luiers was duidelijk frekwenter dan gewoonlijk.

Bij de 1—16-jarigen met inapparent ziektebeloop kwam in 21% der gevallen buikpijn en in 25% diarree voor. De buikpijn duurde gemiddeld 1,4 dagen en begon gemiddeld op de 1,8e ziektedag. De diarree duurde gemiddeld 1,7 dagen en begon op de 2,2e ziektedag gemiddeld. De buikpijn was niet ernstig en had het karakter van lichte kolieken. Enkele patiënten gaven ook buikpijn aan bij hoesten en kuchen. De consistentie van de ontlasting bij de diarree-patiënten varieerde van brijig tot waterdun.

Bij de > 16-jarigen met inapparent ziektebeloop kwam buikpijn voor in 24% en diarree in 28% der gevallen. De buikpijn duurde gemiddeld 2,5 dagen en begon gemiddeld op de 1,9e ziektedag. De buikpijn werd soms gelocaliseerd in de maagstreek. Meestal werd echter geklaagd over krampen in de navelstreek. Bij een patiënt stonden de buikpijnklachten dermate op de voorgrond, dat deze 's nachts de arts waarschuwde die de diagnose appendicitis acuta stelde. De volgende ochtend werd deze diagnose gewijzigd. De diarree duurde gemiddeld 2,4 dagen en begon gemiddeld op de 2,8e ziektedag. De consistentie was eveneens van brijig tot waterdun.

Bij de < 1-jarigen met abortief ziektebeloop kwam diarree voor in 56% der gevallen. Deze duurde gemiddeld 2,9 dagen en begon gemiddeld op de 3,3e dag. De consistentie van de ontlasting was dunner dan bij de overeenkomstige leeftijdscategorie met inapparent ziektebeloop: meestal was deze waterdun.

Bij de 1—16-jarigen met een abortief ziektebeloop kwam buikpijn voor in 38% en diarree in 30% der gevallen. De buikpijn duurde gemiddeld 2,0 dagen en begon gemiddeld op de 1,9e ziektedag. De diarree duurde 2,6 dagen en begon op de 3,6e ziektedag gemiddeld. De reuk van de ontlasting was stinkend en zuur in verschillende gevallen.

Bij de > 16-jarigen met abortief ziektebeloop kwamen in 44% der gevallen buikpijn en diarree voor. De buikpijn duurde gemiddeld 2,6 dagen en begon op de 3,1e ziektedag. De diarree duurde 2,3 dagen en begon op de 3,0e ziektedag.

Bij de < 1-jarigen met meningitisch ziektebeloop kwam diarree voor in alle gevallen. Deze duurde gemiddeld 2 dagen en begon gemiddeld op de 3,2e ziektedag. De diarree was evident: de „luiers" waren erg dun en de defaecatie was veel frekwenter dan gewoonlijk.

Bij de 1—16-jarigen met meningitisch ziektebeloop kwam buikpijn in 42% en diarree in 38% der gevallen voor. De buikpijn duurde gemiddeld 2,4 dagen en begon op de 1,5e ziektedag. De diarree duurde 2,3 dagen en begon de 3,3e ziektedag. De pijn varieerde van gevoelig tot heftige koliekachtige aanvallen. De localisatie werd gewoonlijk in de navelstreek aangegeven.

Bij de > 16-jarigen met meningitisch ziektebeloop kwam buikpijn voor in 33% en diarree in 17% der gevallen. De buikpijn duurde 3,8 dagen en begon de 3,3e ziektedag. De diarree duurde 3,3 dagen en begon de 4,7e ziektedag. De pijn werd wel eens als maagpijn aangeduid. Meestal echter als een krampachtige, soms stekende pijn in de onderbuik. Bij de diarreepatiënten waren versterkte darmgeruisen bij auscultatie waar te nemen. Enkele patiënten klaagden over flatulentie. Het hoesten veroorzaakte bij enkelen ook buikpijn.

Onafhankelijk van leeftijd en ziektevorm werd bij enkele patiënten in de derde ziekteweek ontkleurde ontlasting opgemerkt. Over obstipatie werd enkele malen geklaagd. Het in de literatuur vermelde veelvuldig voorkomen hiervan is naar onze mening eerder toe te schrijven aan de psychische remming die talrijke patiënten hebben met betrekking tot hun defaecatie in een ziekenhuisomgeving, dan aan de aard van de ziekte.

De buikpijn was niet een gevolg van myalgieën in het middenrif of de buikwandmusculatuur. Zowel de overeenkomende frekwenties van buikpijn en diarree in alle onderscheiden groepen, als het karakter van de pijn en regelmatige rangschikking van de diarree na de buikpijn in het ziektebeloop pleiten tegen het aannemen van myalgieën in de willekeurige musculatuur als oorzaak van de buikpijn.

§ 13. *Afwijkingen van de tractus urogenitalis*

Klachten over frekwente mictie werden 5 maal genoteerd. Het betrof kinderen en volwassenen met abortief en meningitisch ziektebeloop. Van deze patiënten werd het urine-sediment onderzocht. Er werden gemiddeld 10 à 15 leucocyten per gezichtsveld gevonden. Bij één patiënt ook enkele klompjes leucocyten en een spoor albumen. Een cystitis behoorde dus in het algemeen niet tot het ziektebeeld.

De frekwente mictie kan trouwens verklaard worden door de opvallend grote hoeveelheden vocht die sommige patiënten dronken. Deze dorst is ook te begrijpen: de patiënten probeerden het rauwe gevoel in de keel weg te spoelen. Door het braken en het transpireren was de vochtbalans bovendien soms verstoord. Hierdoor kan ook verklaard worden dat de urine soms erg donker was. Het voorkomen van bilirubine in de urine is niet nagegaan. Wel werd twee maal een sterke urobilinurie gevonden op de 7 maal dat daarnaar werd gezocht.

Bij het routine-onderzoek werd eenmaal bij een jongen van 13 jaar met een meningitisch ziektebeloop op de vierde ziektedag een pijnlijke testikel

gevonden. Deze was licht vergroot en ook pijnlijk bij druk. Hier is wel sprake geweest van een voorbijgaande orchitis. Een andere waarneming die erop zou kunnen wijzen dat het virus behalve in het centrale zenuwstelsel ook elders in het lichaam tot pathologische processen aanleiding kon geven, betrof een 25-jarige vrouw met een abortief ziektebeloop, die gedurende de eerste zes ziektedagen klaagde over pijnlijke mammae.

§ 14. *Afwijkingen van de tractus locomotorius*

Gegeneraliseerde spier-, gewrichts- en botpijnen zoals deze bij influenza worden aangegeven, behoorden niet tot het ziektebeeld. In geen enkel geval werd deze klacht vernomen. Wel werd herhaaldelijk uiting gegeven aan pijn in gelocaliseerde areas, bijvoorbeeld in een arm of in de halsstreek.

Van 2 patiënten met abortief ziektebeloop werd het volgende aangetekend:

Een 6-jarig kind had de zevende ziektedag pijn in het rechterbeen. Dezelfde avond huilde het van de pijn. Ook 's nachts bleef deze pijn hinderlijk. De volgende dag waren deze klachten verdwenen. Een 55-jarige vrouw kon de avond van de vierde ziektedag niet in slaap komen van de pijn in een been.

Meer uitgesproken waren de klachten bij meningitisch ziektebeloop.

Een 4-jarig patiëntje werd, nadat hij was hersteld van zijn meningitis, in de nacht van de negende op de tiende ziektedag huilende wakker tengevolge van de pijn in het linkerbeentje. De volgende dag ging het wel weer, en de veertiende ziektedag speelde hij zelfs weer buiten. Dezelfde nacht echter werd hij weer huilende wakker met pijn in het linkerbeen. De volgende dag liep hij mank met dit been. Bij onderzoek werden geen afwijkingen gevonden; met name waren de reflexen en de tonus normaal. Hij werd enkele dagen in bed gehouden, klaagde de zestiende dag nog even over pijn in het been en liep de zeventiende dag weer normaal. Na 2 maanden was hij nog niet de oude: prikkelbaar, hangerig, slecht etend. Er waren geen loopstoornissen. Atrofie van het linkerbeen was niet aanwezig.

Een 25-jarige man klaagde de derde ziektedag over stijfheid en pijn in de spieren rechts in de hals. Ook zijn tong was stijf. Hij kon deze haast niet verroeren. Na enkele dagen waren deze klachten verdwenen.

De duur en het tijdstip van optreden van deze gelocaliseerde spierpijnen in het gehele materiaal werden nagegaan. Het bleek dat:

a. bij de 1—16-jarigen met inapparent ziektebeloop geen myalgieën werden aangetekend;
b. bij de > 16-jarigen met inapparent ziektebeloop één maal een myalgie werd aangetekend op de 1e ziektedag, duur één dag, gepaard gaande met temperatuurverhoging;
c. bij de 1—16-jarigen met abortief ziektebeloop 3 maal een myalgie

werd aangetekend; gemiddelde duur: 2 dagen, voor het eerst optredend op gemiddeld de 4,7e ziektedag, alle bij monofasisch temperatuurbeloop;

d. bij de > 16-jarigen met abortief ziektebeloop 4 maal een myalgie optrad; duur gemiddeld 1,2 dag; voor het eerst optredend op gemiddeld de 4,7e ziektedag; alle bij monofasisch temperatuurbeloop;

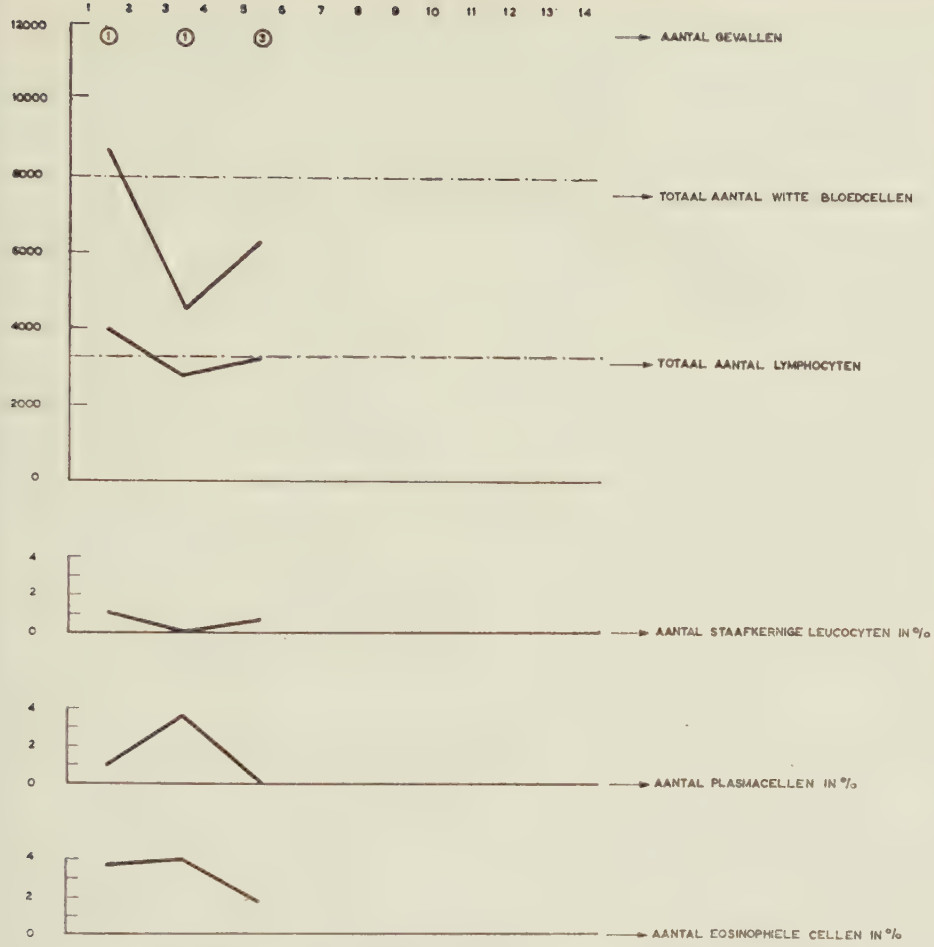
e. bij de 1—16-jarigen met meningitisch ziektebeloop 4 maal een myalgie optrad; duur gemiddeld 2,7 dagen; voor het eerst optredend op gemiddeld de 4,5e ziektedag; waarvan 1 maal bij monofasisch, 1 maal bij difasisch en 2 maal bij polyfasisch temperatuurbeloop.

f. bij de > 16-jarigen met meningitisch ziektebeloop 6 maal een myalgie werd gevonden; duur gemiddeld 2,8 dagen; voor het eerst optredend op gemiddeld de 4,5e ziektedag, waarvan 1 bij onbekend, 1 bij monofasisch, 2 bij difasisch en 2 bij polyfasisch temperatuurbeloop.

Hieruit blijkt, dat myalgieën bij meningitisch ziektebeloop frekwenter zijn dan bij abortief ziektebeloop en bij de laatste weer frekwenter voorkomen dan bij inapparent ziektebeloop. Hetzelfde geldt voor de duur van de myalgieën: bij inapparent ziektebeloop 1 dag, bij abortief ziektebeloop ± 1,5 dag en bij meningitisch ziektebeloop ± 2,5 dagen. Het tijdstip van optreden vormt een opvallende overeenstemming: zowel bij de gevallen met abortief ziektebeloop als bij die met meningitisch ziektebeloop was dit ongeveer op de 4,5e ziektedag. Dit tijdstip stemt ongeveer overeen met het tijdstip waarop de nekstijfheid gemiddeld voor het eerst optrad (zie § 7, derde gedeelte van dit hoofdstuk).

§ 15. *Bloedbeeld en bloedbezinkingssnelheid*

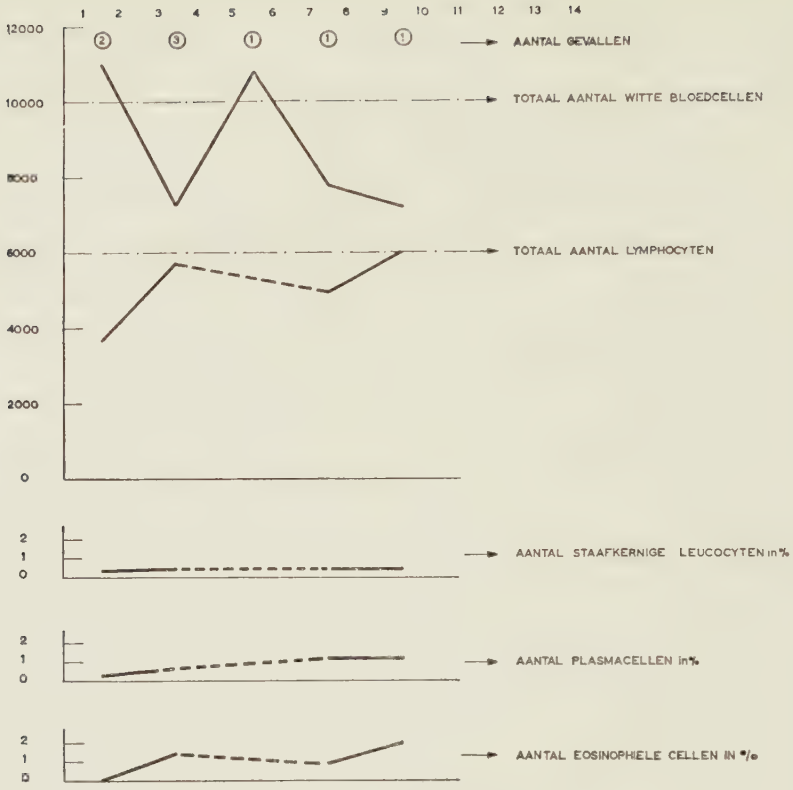
Voor de analyse van het *witte bloedbeeld* werd gepoogd een diagram te maken van het bloedbeeld gedurende de eerste 14 ziektedagen. Voor de drie reeds eerder onderscheiden leeftijdscategorieën (<1-, 1—16- en >16-jarigen) en de drie ziektevormen werden de beschikbare gegevens in een diagram gebracht (zie figuur 13, 14, 15, 16, 17, 18 en 19). Van 81 patiënten was het bloedbeeld bepaald op een van de eerste 14 ziektedagen. Voor het opstellen van een diagram per ziektevorm en per leeftijdscategorie was dit aantal volstrekt onvoldoende. Alleen voor de abortieve vorm van de 1—16-jarigen was het aantal gegevens per ziektedag gedurende de eerste 13 dagen zodanig dat het diagram een indruk gaf over het gedrag van de witte bloedcellen. Gemiddeld waren ± 3 bloedbeelden per ziektedag gemaakt. Uit het betreffende diagram (zie figuur 16) is het volgende af te lezen: van de 6e op de 7e ziektedag slaat de vanaf de eerste ziektedag reeds bestaan hebbende lichte leucopenie om in een lichte leucocytose, die op de 13e ziektedag nog niet is geëindigd. De aanvankelijke leucopenie lijkt het gevolg te zijn van een absolute neutropenie. Het aantal lymfocyten ligt bij het begin der ziekte nog bij de norm en vertoont geen daling.



Figuur 13. Witte bloedbeeld bij inapparent ziektebeloop van 1—16-jarigen.

Er is dus geen lymfopenie. De in de tweede ziekteweek optredende leucocytose is een gevolg van de van het begin af optredende absolute vermeerdering van het aantal lymfocyten en het herstel van de neutropenie. Absolute neutrocytose wordt niet gezien. Linksverschuiving is zwak aangeduid gedurende de eerste 5 ziektedagen. Op de 5e ziektedag wordt een top gezien in het aantal eosinofyle cellen, eyenals op de 12e ziektedag. Plasmacellen werden gedurende de eerste twee ziekteweken regelmatig gezien; een top werd niet waargenomen.

Uit het diagram van de abortieve vorm bij de < 1-jarigen (zie figuur 14) zijn door het geringe aantal waarnemingen nauwelijks conclusies te trek-

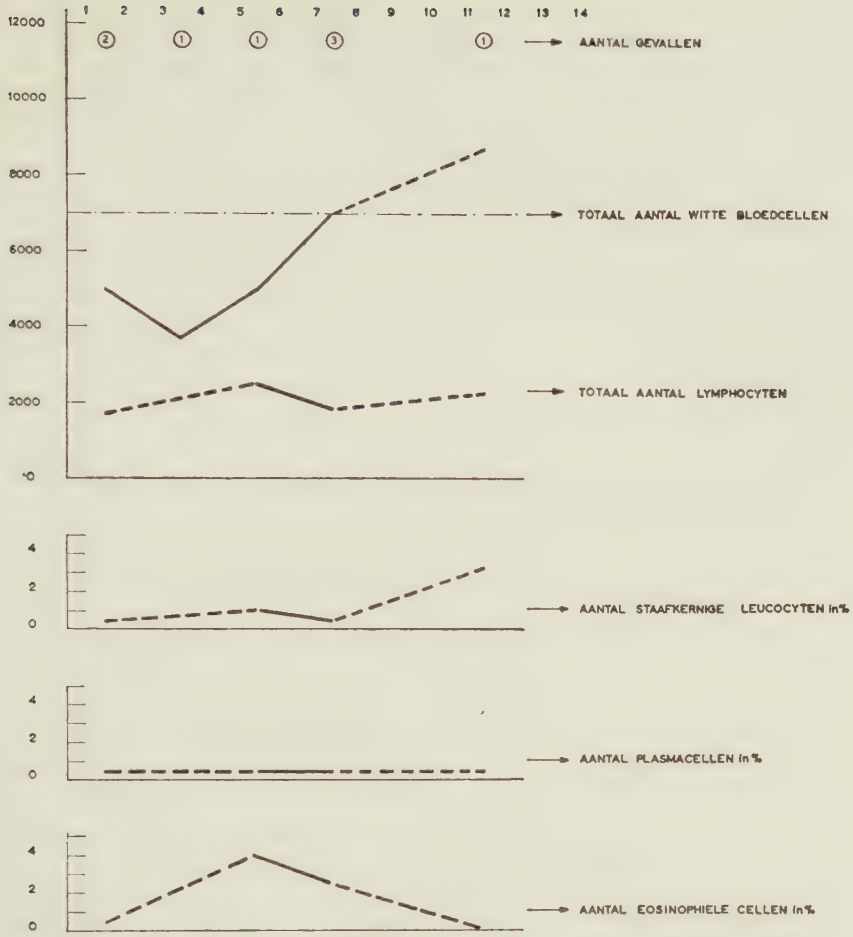


Figuur 14. Witte bloedbeeld bij abortief ziektebeloop bij < 1-jarigen.

ken. Het zelfde geldt voor het diagram van de abortieve vorm voor de > 16-jarigen (zie figuur 15). Overeenkomstig het eerst besproken diagram lijkt hier ook een omslag van een initiële leucopenie in een leucocytose te bestaan. Eveneens werd een eosinofylie op de 5e à 6e ziektedag één maal vastgesteld.

Het diagram voor de inapparente vorm van de 1—16-jarigen (zie figuur 13) is behalve onvolledig ook op onvoldoende waarnemingen gebouwd om van enige waarde te zijn. Wel werpt het de vraag op of er mogelijk een top is in het voorkomen van plasmacellen op de 3e à 4e dag en eosinofile cellen gedurende de eerste vier ziektedagen. Ook wijst het in de richting van een initiële leucopenie ten gevolge van een absolute neutropenie.

Van de < 1-jarigen met een inapparente ziektevorm waren in het geheel geen gegevens beschikbaar. Het diagram voor de inapparente ziektevorm bij de > 16-jarigen was eveneens van zeer weinig waarde. Ten hoogste gaf

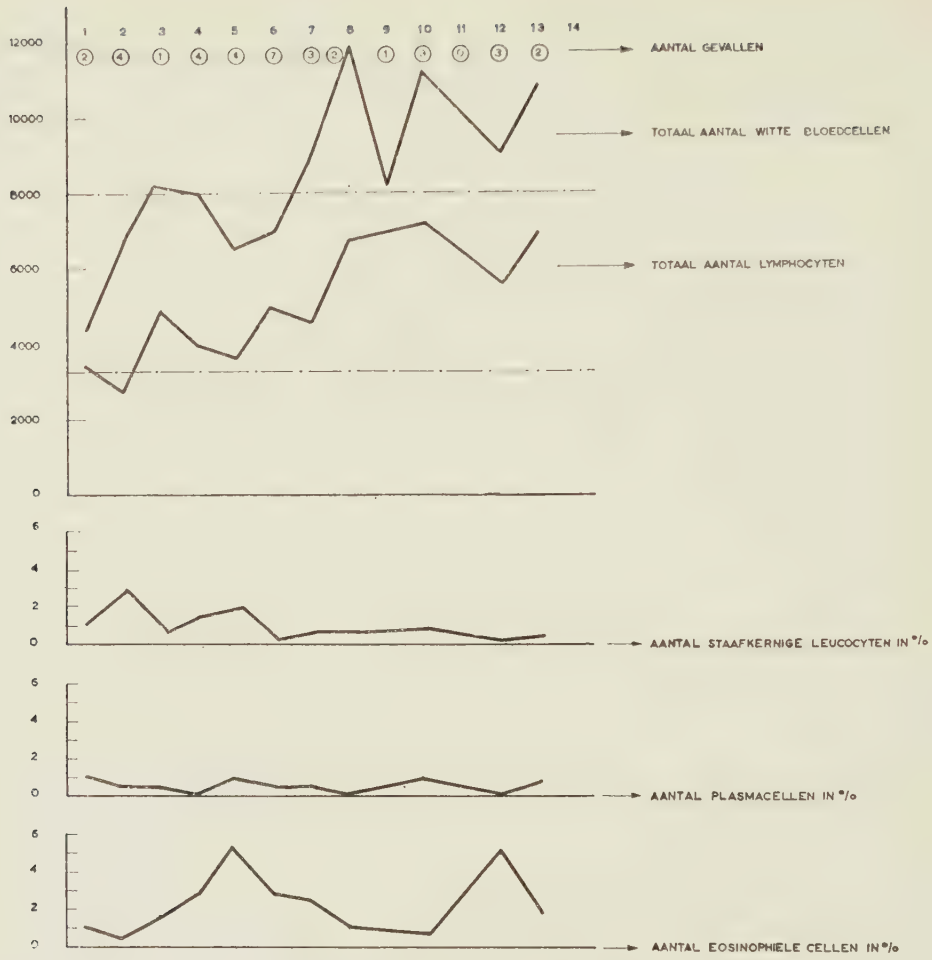


Figuur 15. Witte bloedbeeld bij abortief ziektebeloop bij > 16-jarigen.

het een aanduiding van het ontbreken van afwijkingen in het witte bloedbeeld in althans de tweede helft van de tweede ziekteweek.

Bij het diagram van de 1—16-jarigen met de meningitische ziektevorm (zie figuur 18) kan opgemerkt worden dat er een leucopenie lijkt te bestaan op althans de 3e, 4e en 5e ziektedag tengevolge van een neutropenie. De vraag rijst, of de linksverschuiving op de vijfde ziektedag kenmerkend is en of de eosinofilie en de vermeerdering van het aantal plasmacellen op de zevende ziektedag bij een groot materiaal eveneens aan de dag zou treden.

De gegevens zoals deze blijken uit het diagram (zie figuur 17) van de meningitische vorm bij de < 1-jarigen geven geen aanleiding tot opmerkin-

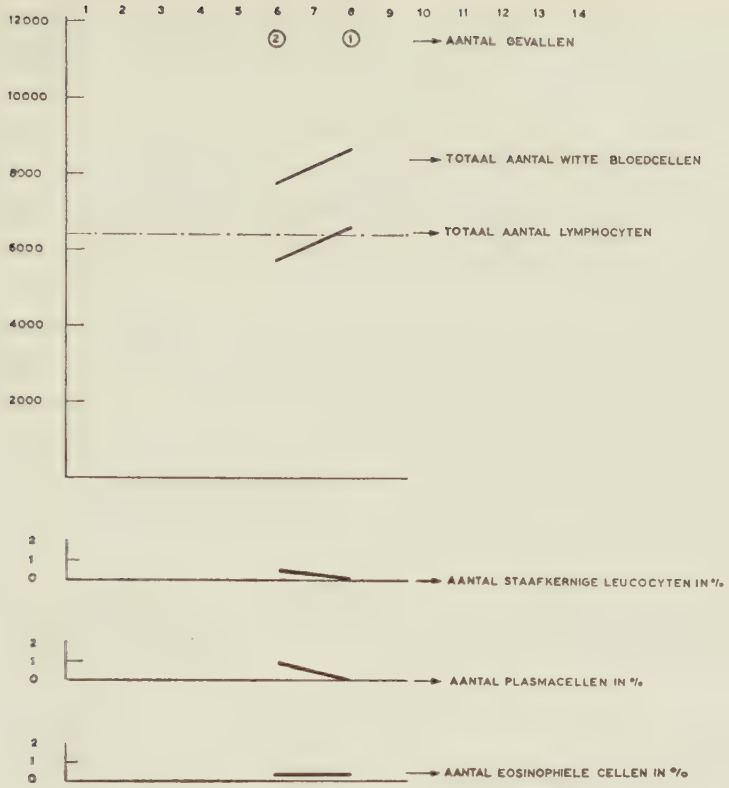


Figuur 16. Witte bloedbeeld bij abortief ziektebeloop bij 1—16-jarigen.

gen. Bij het diagram van de meningitische vorm bij de > 16-jarigen (zie figuur 19) is alleen de linksverschuiving op de vijfde ziektedag en de stijging van het aantal plasmacellen op de achtste ziektedag het vermelden waard wegens de overeenstemming met de bevindingen bij de 1—16-jarigen met de meningitische vorm.

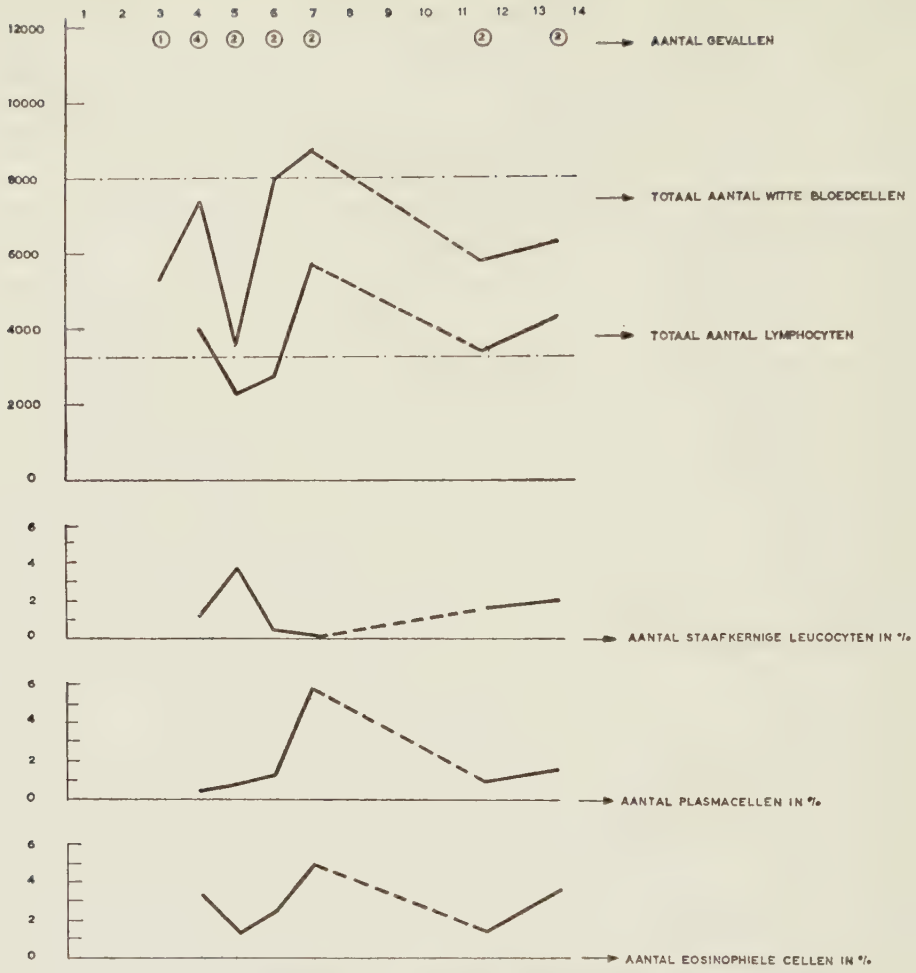
Samenvattend kan als kenmerkend voor het witte bloedbeeld bij de ziekte worden genoemd:

1. Een lichte leucopenie gedurende de eerste 5 à 6 dagen tengevolge van een absolute neutropenie.
2. Het ontbreken van lymfopenie en het geleidelijk vanaf het begin ontstaan van een absolute lymfocytose.



Figuur 17. Witte bloedbeeld bij meningitisch ziektebeloop bij < 1-jarigen.

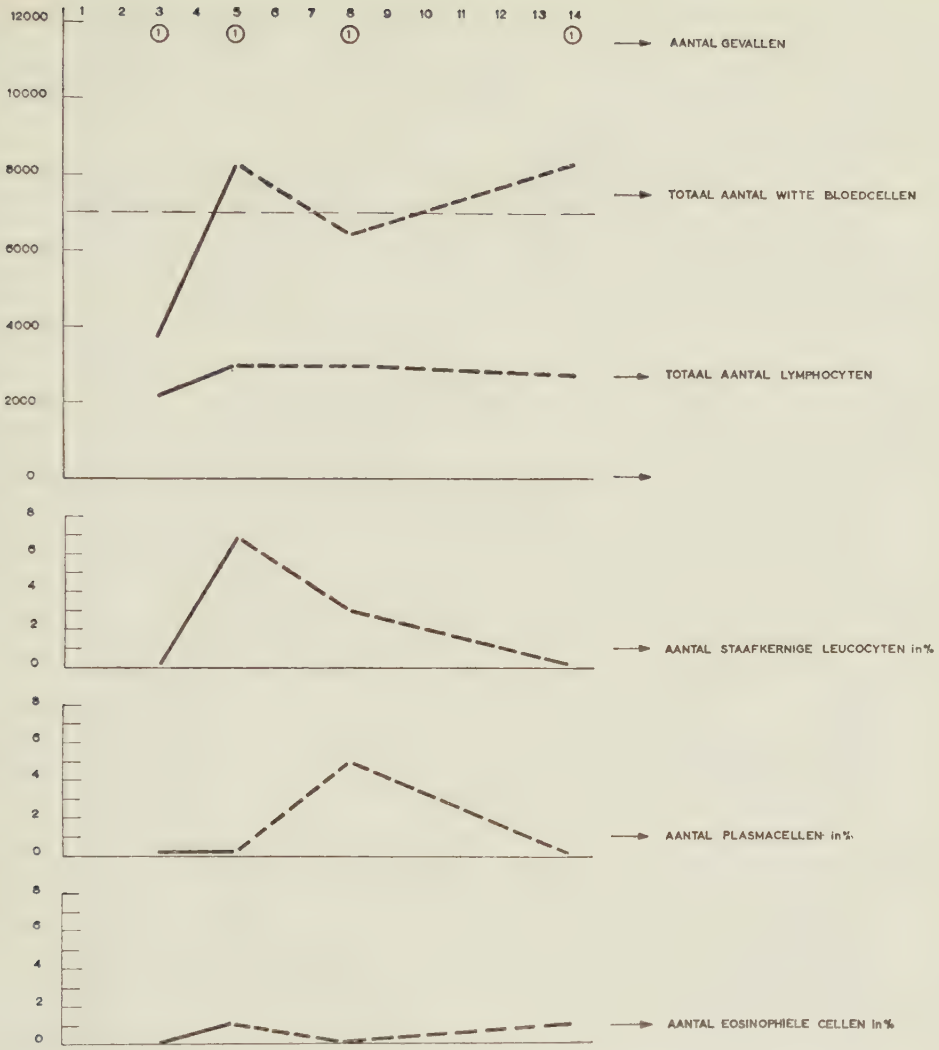
3. Het in aansluiting aan de leucopenie optreden van een lichte leucocytose gedurende althans de tweede ziekteweek, tengevolge van de absolute lymfocytose en het verdwijnen van de neutropenie.
4. Het ontbreken van neutrocytose.
5. Het optreden van een zeer lichte linksverschuiving in het begin der ziekte. Bij de abortieve vorm treedt deze mogelijk eerder op dan bij de meningitische vorm, waar de linksverschuiving op de vijfde ziektedag het meest uitgesproken lijkt.
6. Het ontstaan van een lichte eosinofilie. Bij de inapparente vorm mogelijk reeds tijdens de eerste 4 ziektedagen, bij de abortieve vorm op de 5e à 6e ziektedag en bij de meningitische vorm op de 7e ziektedag.
7. Het voorkomen van plasmacellen gedurende althans de eerste twee ziekteweken bij alle leeftijdsgroepen en alle ziektevormen. Er zijn aanwijzingen dat bij de inapparente vorm een maximum op de 3e à 4e dag,



Figuur 18. Witte bloedbeeld bij meningitisch ziektebeloop bij 1—16-jarigen.

en bij de meningitische vorm een maximum op de 7e à 8e dag aanwezig is.

De bloedbezinkingssnelheid volgens WESTERGREN was bij de inapparente vorm niet verhoogd. Het gemiddelde van de bepalingen in de eerste ziekteweek bedroeg 2 mm na 1 uur, 4,5 mm na 2 uur. Bij de abortieve vorm werd in de eerste ziekteweek een gemiddelde gevonden van 4 mm na 1 uur en 8,5 mm na 2 uur. Matig verhoogd was de bezinkingssnelheid bij de meningitische vorm: gemiddelde van de eerste drie ziekteweken: 15 mm na 1 uur, 38 mm na 2 uur. Gemiddelde van de 4e tot en met de 6e ziekteweek: 5 mm na 1 uur en 12,5 mm na 2 uur.



Figuur 19. Witte bloedbeeld bij meningitisch ziektebeloop bij > 16-jarigen.

Derde gedeelte

Afwijkingen op neurologisch gebied

§ 1. *Hoofdpijn*

Bij de < 1-jarigen met inapparent ziektebeloop werd het huilen geduid als uiting van hoofdpijn, wanneer geen andere afwijkingen werden gevonden die dit konden verklaren. Drie van de 14 zuigelingen waren huilerig

gedurende gemiddeld 3 dagen. De huilerigheid begon gemiddeld op de tweede dag.

Bij de 1—16-jarigen met inapparent ziektebeloop kwam hoofdpijn voor in 21% van de gevallen. Deze duurde gemiddeld 2,2 dagen en begon gemiddeld op de 1,2e ziektedag.

Bij de > 16-jarigen met inapparent ziektebeloop kwam hoofdpijn voor in 64% van de gevallen. Deze duurde gemiddeld 2,6 dagen en begon op de 1,0e ziektedag. De hoofdpijn kwam veelal 's avonds op, en werd meestal gelocaliseerd boven of achter de ogen. De pijn was gewoonlijk intermitterend, niet ernstig. Men liep er mee door.

Bij de < 1-jarigen met abortief ziektebeloop werd het hardnekkig huilen weer geïnterpreteerd als uiting van hoofdpijn. Enkele kinderen grepen ook naar hun hoofd of schudden met het hoofd heen en weer. Bij 7 van de 16 kinderen uit deze groep werd abnormale huilerigheid genoteerd. Deze duurde gemiddeld 2,9 dagen en begon gemiddeld op de 2,3e ziektedag.

Bij de 1—16-jarigen met abortief ziektebeloop kwam hoofdpijn voor in 59% van de gevallen. De hoofdpijn manifesteerde zich vooral 's avonds en 's nachts. Sommige kinderen protesteerden al bij het aanraken van het hoofd. Anderen speelden gewoon door maar hielden af en toe even op waarbij zij de handen aan het hoofd brachten. De hoofdpijn was duidelijk erger dan bij inapparent ziektebeloop. De duur bedroeg gemiddeld 2,7 dagen. Het begin viel gemiddeld op de 1,3e ziektedag.

Bij de > 16-jarigen met abortief ziektebeloop kwam hoofdpijn voor in 89% van de gevallen. Deze duurde gemiddeld 6,0 dagen en begon gemiddeld op de 1,8e ziektedag. De hoofdpijn was matig ernstig van karakter.

Bij de < 1-jarigen met meningitisch ziektebeloop werd bij 3 van de 5 zuigelingen abnormaal huilen aangegeven. Dit duurde gemiddeld 3 dagen en begon gemiddeld op de 2,3e ziektedag. In het bijzonder kwam het huilen 's nachts voor. De kinderen waren onrustig en huilden soms aan een stuk door.

Bij de 1—16-jarigen met meningitisch ziektebeloop werd hoofdpijn aangegeven in 54% van de gevallen. Deze duurde gemiddeld 2,5 dagen en begon gemiddeld op de 2,7e ziektedag. De hoofdpijn werd aangegeven in het voorhoofd en boven de ogen en was, getuige de beschrijvingen van de patiënten, duidelijk heftiger dan bij abortief ziektebeloop. Toch was er een grote variatie: er waren kinderen bij wie van hoofdpijn soms niets bemerkt werd, terwijl andere kinderen lagen te kreunen van de hoofdpijn.

Bij de volwassen patiënten met meningitisch ziektebeloop kwam hoofdpijn voor in 95% van de gevallen. Deze duurde gemiddeld 5,5 dagen en begon gemiddeld op de 2,5e ziektedag. De hoofdpijn werd beschreven met uitdrukkingen als: zware hoofdpijn, ontzettende hoofdpijn, een bijzonder soort hoofdpijn, erge, heftige, verschrikkelijke, barstende, vreselijke hoofdpijn, enzovoort. Enkele patiënten waren niet tot kalmte te brengen. Zij rolden in bed heen en weer van de hoofdpijn. Gewoonlijk werd deze ge-

localiseerd boven of achter de ogen, dan wel voor in het hoofd. Slechts twee patiënten gaven pijn aan in het achterhoofd.

§ 2. *Nekpijn*

Bij de 1—16-jarigen met inapparent ziektebeloop klaagde slechts 1 patiënt over nekpijn gedurende de eerste ziektedag.

Bij de > 16-jarigen met inapparent ziektebeloop kwam nekpijn voor in 11% van de gevallen. Deze duurde gemiddeld 3,7 dagen en begon gemiddeld op de 0,2 ziektedag. De patiënten klaagden over een bandgevoel in de nek, sommigen liepen met een lichte dwangstand van de nek rond, tengevolge van de stijfheid van de nek.

Bij de 1—16-jarigen met abortief ziektebeloop kwam nekpijn voor in 9% van de gevallen. Deze duurde gemiddeld 2 dagen en begon op de 0,0e ziektedag.

Bij de > 16-jarigen met abortief ziektebeloop kwam nekpijn voor in 22% van de gevallen. Deze duurde gemiddeld 2,7 dagen en begon gemiddeld op de 2,0e ziektedag. Een 23-jarige man meende een krakend gevoel te constateren bij het bewegen van de nek.

Bij de 1—16-jarigen met meningitisch ziektebeloop kwam nekpijn voor in 25% van de gevallen. Deze duurde gemiddeld 1,1 dag en begon gemiddeld op de 4,7e ziektedag.

Bij de volwassen patiënten met meningitisch ziektebeloop werd nekpijn in 28% van de gevallen aangegeven. Deze duurde gemiddeld 1 dag en begon gemiddeld op de 4,6e ziektedag. De pijn was sterk variërend. Soms bestond deze uitsluitend in een gevoel van stijfheid van de nekwervels.

§ 3. *Lendenpijn*

Bij de 1—16-jarigen met inapparent ziektebeloop werden geen klachten over lendenpijn gehoord.

Bij de > 16-jarigen met inapparent ziektebeloop kwam lendenpijn voor in 26% van de gevallen. Deze duurde gemiddeld 1,9 dagen en begon gemiddeld op de 2,1e ziektedag.

Bij de 1—16-jarigen met abortief ziektebeloop kwam lendenpijn voor in 6% van de gevallen. Deze duurde gemiddeld één dag en begon gemiddeld op de 3,5e ziektedag.

Bij de > 16-jarigen met abortief ziektebeloop kwam lendenpijn voor in 44% van de gevallen. Deze duurde gemiddeld 3,8 dagen en begon gegemiddeld op de 0,6e ziektedag.

Bij de 1—16-jarigen met meningitisch ziektebeloop kwam lendenpijn voor in 17% van de gevallen gedurende de eerste ziektedag.

Bij de volwassenen met meningitisch ziektebeloop werd lendenpijn aangegeven in 72% van de gevallen. Deze duurde gemiddeld 2,9 dagen en begon gemiddeld op de 2,0e ziektedag.

§ 4. *Duizeligheid*

Bij de 1—16-jarigen met inapparent ziektebeloop klaagde een patiënt over duizeligheid gedurende de eerste drie ziektedagen. Deze ging gepaard met hoofdpijn.

Bij de > 16-jarigen met inapparent ziektebeloop kwam duizeligheid voor in 10% van de gevallen. Deze duurde gemiddeld 1,4 dag en begon gemiddeld op de 1,2e ziektedag. Alle aantekeningen vermelden het intermitterende karakter van de duizeligheid. Gewoonlijk was deze niet erg. Een 45-jarige man vertelde dat hij, aan tafel zittende, plotseling een draaiduizeling kreeg. Hij had het gevoel in een draaimolen te zitten. Een andere patiënt, een 32-jarige man, kreeg telkens het gevoel flauw te zullen vallen.

Bij de 1—16-jarigen met abortief ziektebeloop kwam duizeligheid maar één maal voor.

Bij de > 16-jarigen met abortief ziektebeloop kwam duizeligheid voor in 3 gevallen. Deze duurde gemiddeld 1,3 dagen en begon gemiddeld op de 4e ziektedag.

Bij de 1—16-jarigen met meningitisch ziektebeloop werden geen aantekeningen over duizeligheid aangetroffen.

Bij 10 van de 18 volwassenen met meningitisch ziektebeloop werden klachten over duizeligheid genoteerd. Deze duurden gemiddeld 2,4 dagen en begonnen gemiddeld op de 3,7e ziektedag. De ernst van deze duizeligheid varieerde. Vooral bij houdingsveranderingen trad deze op. Het karakter was dat van draaiduizelingen.

§ 5. *Misselijkheid*

Aangezien de misselijkheid en het braken steeds samenvielen met het hoogtepunt van de ziekteverschijnselen werden deze symptomen geduid als de uitingen van cerebrale stoornissen.

Bij de 1—16-jarigen met inapparent ziektebeloop werd in 13% van de gevallen over misselijkheid geklaagd. Deze duurde gemiddeld 4 dagen en begon gemiddeld op de dag voorafgaande aan de eerste ziektedag.

Bij de > 16-jarigen met inapparent ziektebeloop kwam dit symptoom voor in 19% van de gevallen. De duur was gemiddeld 2,3 dagen en het begin ervan viel bij alle gevallen op de eerste ziektedag. De misselijkheid was niet ernstig en van intermitterend karakter.

Bij de 1—16-jarigen met abortief ziektebeloop kwam misselijkheid voor in 11% van de gevallen. Deze duurde gemiddeld 1,5 dagen en begon gemiddeld op de 1,2e ziektedag. De misselijkheid was gewoonlijk van weinig ernstig karakter.

Bij de > 16-jarigen met abortief ziektebeloop kwam misselijkheid voor in 39% van de gevallen. Deze duurde gemiddeld 1,4 dag en begon gemiddeld op de 1,4e ziektedag.

Bij de 1—16-jarigen met meningitisch ziektebeloop kwam misselijkheid

voor in 8% van de gevallen. Deze duurde gemiddeld 1,0 dag en begon gemiddeld op de 2,0e ziektedag.

Bij de volwassen patiënten met meningitisch ziektebeloop kwam misselijkheid voor in 39% van de gevallen. Deze duurde gemiddeld 2,3 dagen en begon gemiddeld op de 2,1e ziektedag.

§ 6. *Braken*

Bij de < 1-jarigen met inapparent ziektebeloop kwam braken voor in een van de 14 gevallen op de eerste ziektedag.

Bij de 1—16-jarigen met inapparent ziektebeloop kwam braken in 21% van de gevallen voor. Slechts in één geval werd op 2 dagen gebraakt. Het begon gemiddeld op de 1,4e ziektedag. Het braaksel was gewoonlijk muceus en geel.

Bij de > 16-jarigen met inapparent ziektebeloop kwam braken voor in 19% van de gevallen. Slechts 2 patiënten braakten op 2 of 3 achtereenvolgende dagen. Het braken begon gemiddeld op de 1,3e ziektedag. Gewoonlijk bleef het eenmalig braken. Enkelen braakten echter bij herhaling (tot 5 maal).

Bij de < 1-jarigen met abortief ziektebeloop kwam braken voor in 31% van de gevallen, gedurende gemiddeld 3,2 dagen. Dit begon gemiddeld op de 2,7e ziektedag. In geen enkel geval nam het braken onrustbarende verhoudingen aan.

Bij de 1—16-jarigen met abortief ziektebeloop kwam braken voor in 34% van de gevallen. De gemiddelde duur van de periode waarin braken voorkwam bedroeg 2,5 dagen. Deze periode begon gemiddeld op de 1,9e ziektedag. Het braken kwam meestal onverwacht en was soms explosief. Een 2½-jarig kindje braakte 10 maal op een middag.

Bij de > 16-jarigen met abortief ziektebeloop kwam braken voor in 22% van de gevallen. Deze periode duurde gemiddeld 1,2 dag en begon gemiddeld op de 1,7e ziektedag. Het braken werd meestal als heftig aangeduid.

Bij de < 1-jarigen met meningitisch ziektebeloop kwam braken voor in 2 van de 5 gevallen. Bij beide kinderen duurde dit niet langer dan 1 dag. Het begon op de 1e, respectievelijk de 2e ziektedag.

Bij de 1—16-jarigen met meningitisch ziektebeloop kwam braken voor in 38% van de gevallen. De periode waarin dit voorkwam bedroeg gemiddeld 4,0 dagen. Hierbij zij aangetekend, dat niet iedere dag werd gebraakt. Bij deze berekeningen is uitgegaan van het aantal dagen dat verliep tussen de eerste en de laatste dag waarop het braken voorkwam. De braakperiode begon gemiddeld op de 1,6e ziektedag.

Bij de volwassen patiënten met meningitisch ziektebeloop kwam braken voor in 39% van de gevallen. De periode waarin het braken voorkwam duurde gemiddeld 2,9 dagen en begon gemiddeld op de 3,0e ziektedag. Meestal werd enkele malen achtereen heftig gebraakt.

§ 7. *Nekstijfheid*

Bij geen enkel inapparent verlopend ziektegeval werd nekstijfheid waargenomen.

Hetzelfde geldt voor de patiënten met abortief ziektebeloop, met uitzondering van enkele patiënten uit de groep 1—16-jarigen. Van de 53 patiënten die deze groep telt werd bij 4 patiënten, in alle gevallen op de eerste ziektedag, een positieve nekstijfheid waargenomen: 1 maal dubieus (2½ jaar), 2 maal een zeer lichte nekstijfheid (3 en 4 jaar) en 1 maal matige nekstijfheid (4 jaar). Op grond van de overige ziekteverschijnselen werd het ziektebeeld van deze patiëntjes desondanks als abortief geklassificeerd.

Bij alle 5 zuigelingen met meningitisch ziektebeloop werd nekstijfheid gevonden op gemiddeld de 3,7e ziektedag.

Bij de 1—16-jarigen met meningitisch ziektebeloop werd bij 16 van de 24 patiënten van deze groep nekstijfheid aangetroffen. Bij de overigen werd niettemin de diagnose meningitis gesteld op grond van de overige ziekteverschijnselen.

Aangezien de meeste patiënten niet dagelijks bezocht werden en de nekstijfheid soms van zeer korte duur kan zijn, is het begrijpelijk dat dit symptoom ons een aantal malen is ontgaan. Gewoonlijk was er slechts sprake van een matige nekstijfheid en werd deze maar eenmaal in het ziektebeloop gevonden. Bij één patiëntje (2½ jaar) echter werd de nekstijfheid op drie achtereenvolgende dagen vastgesteld (4e, 5e en 6e ziektedag). De dag waarop de nekstijfheid werd gevonden was gemiddeld de 4,6e ziektedag.

Bij de 18 volwassen patiënten met meningitisch ziektebeloop werd nekstijfheid 15 maal gevonden, waarvan tweemaal op twee achtereenvolgende dagen. De dag waarop gemiddeld voor het eerst nekstijfheid werd gevonden was de 4,1e ziektedag. De ernst varieerde ook in deze groep van licht tot matig ernstig.

Het onderzoek naar andere objectieve meningitistekenen zoals het symptoom van KERNIG en BRUDZINSKY werd niet systematisch verricht, zodat het geen zin heeft de bevindingen hier weer te geven.

§ 8. *Reflexen*

Bij slechts één van de 91 patiënten met inapparent ziektebeloop werden op de 4e ziektedag lage peesreflexen gevonden.

Bij de 87 patiënten met abortief ziektebeloop werden twee maal lage en één maal zeer lage reflexen gevonden (kinderen van 1, 3 en 4 jaar). Bij een 27-jarige vrouw werd op de derde ziektedag wel een positieve A.P.R., maar beiderzijds een ontbrekende K.P.R. vastgesteld.

Lage of ontbrekende reflexen werden bij 6 van de 47 patiënten met meningitisch ziektebeloop gevonden:

bij een 2½-jarige op de 6e ziektedag: K.P.R.:
L = R = uiterst laag,
bij een 4-jarige op de 5e ziektedag: K.R.R. en A.P.R.:
L = R = laag,
bij een 5-jarige op de 3e ziektedag: K.P.R. en A.P.R.:
L = R = laag,
bij een 20-jarige op de 2e ziektedag: K.P.R.:
L = R = negatief,
A.P.R.: L = R = zwak positief,
bij een 33-jarige op de 3e ziektedag: K.P.R. en A.P.R.:
L = R = laag,
bij een 58-jarige op de 4e ziektedag: K.P.R.:
L = R = negatief.

In de gevallen dat de reflexen bij een later onderzoek opnieuw werden onderzocht waren deze afwijkingen verdwenen.

Reflexverschillen van beide lichaamshelften werden dus niet opgemerkt.

§ 9. *Sensibiliteit*

Van de 91 patiënten met inapparent ziektebeloop werd bij een patiënt, een 29-jarige vrouw, op de eerste ziektedag een hypaesthesie gevonden aan de dorsale zijde van het rechter bovenbeen.

Sensibiliteitsstoornissen werden bij de patiënten met abortief ziektebeloop niet geconstateerd.

Een van de 47 patiënten met een meningitisch ziektebeloop klaagde op de 5e ziektedag over paraesthesieën in het rechterbeen.

§ 10. *Spiertonus en adynamie*

Bij de groep patiënten met inapparent ziektebeloop werden geen veranderingen van de spiertonus waargenomen.

Van de 87 patiënten met abortief ziektebeloop werd bij twee een lage turgor der spieren waargenomen. Bij een 10-jarig kind betrof dit alle extremiteiten. Bij een 6-jarig kind alleen de onderste extremiteiten. Adynamie werd in deze groep één maal waargenomen. Een 33-jarige man gaf op de eerste ziektedag aan dat zelfs in bed hij het gevoel had dat zijn benen wel 200 kg wogen.

Dit verschijnsel werd in ernstiger mate viermaal gevonden bij de 47 patiënten met een meningitisch ziektebeloop:

een 3-jarige was op de 5e ziektedag niet in staat overeind te komen,
een 25-jarige was op de 4e en 5e ziektedag niet in staat overeind te komen,
een 42-jarige was op de 4e ziektedag niet in staat overeind te komen,
een 58-jarige was op de 6e ziektedag niet in staat overeind te komen,
(de laatste patiënt kon zich zelfs niet op de andere zijde wentelen zonder hulp).

§ 11. *Pathologische reflexen*

Bij geen enkele van de patiënten met inapparent ziektebeloop werden pathologische reflexen gevonden.

Slechts eenmaal werd bij de 87 patiënten met abortief ziektebeloop een dubieuze BABINSKY aangetroffen. Het betrof een 6-jarig kind waar dit verschijnsel op de 6e ziektedag aan één voet werd opgemerkt.

Ook bij de patiënten met meningitisch ziektebeloop werden geen pathologische reflexen vastgesteld.

§ 12. *Encephalitistekenen*

Als encephalitistekenen werden geduid:

1. *Inversie van het slaapritme;* slaperigheid op de dag en onvermogen 's nachts te slapen. Dit kwam veel voor bij abortief en meningitisch ziektebeloop. Bij benadering in 15% van de gevallen met abortief ziektebeloop, en in ± 25% van de gevallen met meningitisch ziektebeloop; bij de laatste was het bovendien dikwijls vergezeld van het uiten van wartaal. In de categorie patiënten met inapparent ziektebeloop werd het slechts één maal waargenomen. Bij alle leeftijdsgroepen kwam het in ongeveer gelijke mate voor.

Hier volgen enkele voorbeelden:

a. Een 58-jarige, ernstig zieke vrouw was de eerste 8 ziektedagen iedere nacht in de weer. Zij kon absoluut niet slapen en praatte veel en verward. Uit brokstukken hiervan konden de gezinsleden opmaken dat zij meende dat haar zoon weer thuis was die naar Australië was geëmigreerd. In goede doen was deze patiënte een zwijgzame, evenwichtige vrouw. De 9e ziektedag kwam enige verbetering in haar toestand. Het kreunen en zuchten hield op en zij kon weer denken en wat slapen. Na drie weken sliep zij nog steeds slecht.

b. Een 4-jarig kind was de 5e ziektedag al enkele nachten onrustig: even vatte het de slaap en werd dan gillende wakker. Het herkende de ouders niet en was angstig. Als het was uitgehuild keerde het langzaam tot bewustzijn terug en werd dan weer te rusten gelegd. Ieder uur van de nacht herhaalde zich echter deze scène.

c. Een kindje van 11 maanden had op de 8e ziektedag al in geen 5 nachten geslapen; telkens werd ze wakker en huilde tot de ouders verschenen.

2. *Bewustzijnsvernauwingen.* Bedoeld is hiermee een gebrek aan opmerkzaamheid en concentratievermogen, dus een bewustzijns-niveau tussen de normale en de soporeuze toestand in. Alleen volwassen patiënten zijn in staat hier uitdrukking aan te geven. Bij 2 van de 18 volwassenen met abortief ziektebeloop en bij 3 volwassenen met meningitisch ziekte-

beloop werd dit verschijnsel genoteerd. Het trad vooral aan het licht nadat de acute ziekteverschijnselen waren verdwenen en de patiënten te vroeg weer hun werk hervatten. Een patiënt veroorzaakte hierdoor een aanrijding op de 13e ziektedag. Een andere patiënt die aan het einde van de eerste ziekteweek weer achter de toonbank stond had de grootste moeite om wakker te blijven om de klanten te kunnen helpen.

3. *Convulsies.* Deze werden waargenomen bij de leeftijdsgroep van de 1—16-jarigen, met abortief en meningitisch ziektebeloop. Van de 53 patiënten van de eerste categorie kregen twee kinderen een stuip. Een 4-jarig kind kreeg een initiële koortsstuip op de eerste ziektedag. Een 1½-jarig kind, dat al eerder stuipen had vertoond maar sinds een half jaar vrij was geweest, kreeg de 13e en de 25e dag na de ziekte een convulsie. Van de 24 patiënten met meningitisch ziektebeloop kreeg één patiënt die nooit eerder een convulsie had, op de eerste ziektedag een langdurige, initiële koortsstuip.

Vierde gedeelte

Reconvalescentie

§ 1. *Klachten in de reconvalescentie*

Bij inapparent ziektebeloop werd slechts bij 3 van de 91 patiënten een storing gezien. Deze patiënten bleven tot ± 14 dagen na de eerste ziektedag klagen over vermoeidheid, waren wat depressief en bleven gedurende deze tijd een bleek uiterlijk houden.

Bij abortief ziektebeloop werden bij 21 van de 87 patiënten stoornissen in de reconvalescentieperiode aangetroffen. De duur hiervan varieerde van 2 weken tot 2 maanden na de eerste ziektedag. Deze patiënten bleven moe, slaperig, prikkelbaar, hangerig, hadden een slechte eetlust, huilden gauw, waren soms humeurig en dwars. De kinderen zagen er bleek en dof uit.

Bij 13 van de 47 patiënten met meningitisch ziektebeloop werden na het herstel van het acute stadium nog stoornissen in de periode daarna gevonden. De duur van deze klachten liep uiteen van 2 tot 5 weken, na de 1e ziektedag. Deze patiënten klaagden over lusteloosheid, duizeligheid, loomheid en moeheid. Er was soms een verhoogde slaapbehoefte. Zij zagen er vaak nog vaal uit, de oogopslag was flauw en de haren nog dof.

§ 2. *Rechûtes*

Deze werden bij 2 patiënten met inapparent, bij 3 patiënten met abortief en bij één patiënt met meningitisch ziektebeloop waargenomen. Het betrof alleen kinderen. Deze ontstond gemiddeld op de 27e ziektedag. Het ziektebeloop was niet ernstig. Al deze patiënten waren niet zonder

klachten geweest in de tussenliggende periode: de eetlust was niet teruggekeerd, zij waren nog moe, slaperig en lastig.

Het aantal rechûtes is vermoedelijk veel groter geweest. Alleen in de genoemde gevallen kon het met enigermate van zekerheid worden gediagnostiseerd op grond van het klinische beeld, waarbij het exantheem wel het belangrijkste houvast bood.

Vijfde gedeelte

Complicaties

§ 1. *Karakterafwijkingen*

Deze werden waargenomen bij twee kinderen.

Een 2½-jarig kind was 4½ maand na de ziekte, die een meningitische vorm had, nog steeds niet zoals het voor de ziekte was, toen hij nooit moeilijkheden gaf. Het kind was niet hangerig en sliep goed. Het was echter lastig geworden, huilde om niets, en gedroeg zich agressief.

Een vijfjarig kind dat een abortief ziektebeloop had, was twee maanden na de ziekte onuitstaanbaar dwars, zoals de moeder het uitdrukte: „'t Is het zelfde ventje niet meer". Ook dit kind gedroeg zich agressief; wanneer het zijn zin niet kreeg begon het te gillen.

§ 2. *Overige complicaties*

Een 12-jarig kind kreeg de 13e dag na een abortief ziektebeloop een angina.

Een 32-jarige man kreeg na een meningitisch ziektebeloop een gegeneraliseerde arthralgie. De A.S.T. wees op een infectie met haemolytische streptococcen. Van de 2e tot de 17e ziektedag had hij slikpijn. De keel was gedurende deze tijd vuurrood. Blijkbaar is de weg voor de streptococcen gebaand door het epidemie-virus.

HOOFDSTUK IV

Bewerking van eigen epidemiologische gegevens

Eerste gedeelte

Inleiding en materiaaloverzicht

§ 1. *Inleiding*

Alle epidemiologische gegevens werden bijeengebracht op een daartoe ontworpen epidemiologische status, zoals gereproduceerd in figuur 20. Voor ieder gezin werd een afzonderlijke epidemiologische status opgemaakt, uitgaande van de gedachtengang, dat wanneer een van de leden van een gezin wordt besmet, de overige gezinsleden zeer waarschijnlijk ook met het virus in aanraking zouden komen. Deze methode geeft verschillende mogelijkheden en leent zich goed voor epidemiologisch onderzoek door huisartsen. In de eerste plaats wordt hierdoor een studie mogelijk van een groep geëxponeerden, die niet zijn geselecteerd naar leeftijd, geslacht en constitutie. Voorts leent een epidemiologische gezinsstatus zich uitstekend voor het opsporen van formes frustes van een infectieziekte. In de derde plaats kan door het opstellen van een formule betreffende de aard van het contact van de primaire ziektegevallen een bijdrage geleverd worden aan het inzicht over de verspreiding van een ziekte onder de bevolking, dat zeer waardevol kan zijn. De huisarts bezit een monopoliepositie voor het verrichten van deze micro-epidemiologie.

Op de epidemiologische status werd aangetekend:

1. een gezinsnummer.
2. de naam en het adres en de woonwijk van het gezin.
3. de beweegredenen van het verzoek om geneeskundige hulp.
4. de gezinssamenstelling. Van ieder gezinslid bovendien: naam, geslacht, leeftijd, bepaalde constitutiekenmerken, vorm van de ziekte, eerste ziektedag, ziekteduur, duur van arbeids- of schoolverzuim, andere ziekten in de anamnese, eventuele stress-factoren, arbeids- of schoolmilieu.
5. het bestaan van een graviditeit bij een van de gezinsleden.
6. het veelvuldig voorkomen van ziekten op het bedrijf waar het gezinshoofd werkzaam was.
7. familie- en kennissencontacten.
8. overzicht van primaire en secundaire gevallen.

Figuur 20. Epidemiologische gezinsstatus.

(St.no.) Naam: Adres: (Wijk no.)

Reden consultatie voor: wegens:

Naam: No.	Naam: No.	Naam: No.	Naam: No.
M V lft	M V lft	M V lft	M V lft
L N K - D N M	L N K - D N M	L N K - D N M	L N K - D N M
Sympt.	Sympt.	Sympt.	Sympt.
1e ziek:	1e ziek:	1e ziek:	1e ziek:
Ernst: 1 2 3 4 5	Ernst: 1 2 3 4 5	Ernst: 1 2 3 4 5	Ernst: 1 2 3 4 5
Comp. cor. art.	Comp. cor. art.	Comp. cor. art.	Comp. cor. art.
kar. duur	kar. duur	kar. duur	kar. duur
Verzuim dgn	Verzuim dgn	Verzuim dgn	Verzuim dgn
Stress:	Stress:	Stress:	Stress:
And.zkt ½ j.	And.zkt ½ j.	And.zkt ½ j.	And.zkt ½ j.
bd.sch.	bd.sch.	bd.sch.	bd.sch.
Afd.kl.	Afd.kl.	Afd.kl.	Afd.kl.
Ber.mr.	Ber.mr.	Ber.mr.	Ber.mr.
Naam: No.	Naam: No.	Naam: No.	Naam: No.
M V lft	M V lft	M V lft	M V lft
L N K - D N M	L N K - D N M	L N K - D N M	L N K - D N M
Sympt.	Sympt.	Sympt.	Sympt.
1e ziek:	1e ziek:	1e ziek:	1e ziek:
Ernst: 1 2 3 4 5	Ernst: 1 2 3 4 5	Ernst: 1 2 3 4 5	Ernst: 1 2 3 4 5
Comp. cor. art.	Comp. cor. art.	Comp. cor. art.	Comp. cor. art.
kar. duur	kar. duur	kar. duur	kar. duur
Verzuim dgn	Verzuim dgn	Verzuim dgn	Verzuim dgn
Stress:	Stress:	Stress:	Stress:
And.zkt ½ j.	And.zkt ½ j.	And.zkt ½ j.	And.zkt ½ j.
bd.sch.	bd.sch.	bd.sch.	bd.sch.
Afd.kl.	Afd.kl.	Afd.kl.	Afd.kl.
Ber.mr.	Ber.mr.	Ber.mr.	Ber.mr.

Grav. ja neen L.M. abort:

Ziekten op bedrijf:

Familie: m auth. imp. ( ) geen spor.reg.-veel-zeer veel
v auth. imp. ( ) geen spor.reg.-veel-zeer veel

Portaal : woningen; volw. contact; kind. contact
Buurt : volw. contact; kind. contact
Stad : volw. contact; kind. contact

1e zieke van het gezin: op recidief:
Volgenden : op recidief:
op recidief:
op recidief:
op recidief:
op recidief:
op recidief:

Besmettingsbijzonderheden:

Aard v.h. contact: m.vr.k. d.m.v.

Huisvesting: wk. sl.k. zl.sl.k. K.g-sl-in wk. D ja-neen Bad ja-neen
tuin: gr. kl. stukje plaatsje geen
kwal.: g-m-sl. kwant.: g-v-o.

(Woonb.: g - m - sl.)
(Maatsch. pos.:)
(Opname in matr.:) ja reden:
neen reden:

9. besmettingsbijzonderheden.
10. huisvestings- en algemene hygiënische toestand in huis, maatschappelijke positie.

§ 2. *Materiaaloverzicht*

In dit hoofdstuk zullen de gegevens van 100 epidemiologische statussen worden bewerkt. Deze werden willekeurig genomen uit het beschikbare materiaal van 1956. Deze 100 gezinnen telden tezamen 430 gezinsleden, waarvan 215 van het mannelijk en 215 van het vrouwelijk geslacht.

§ 3. *Verdeling van de ziektevormen*

Op een totaal van 267 zieken werd:
de inapparente ziektevorm 116 maal, dit is in 43%;
de abortieve ziektevorm 104 maal, dit is in 39%;
de meningitische ziektevorm 47 maal, dit is in 18% der gevallen waargenomen.

Tweede gedeelte

Besmettingsmechanica

§ 1. *Incubatietijd*

Deze kon worden berekend uit een beperkt aantal waarnemingen. Het betrof primaire ziektegevallen waarin slechts sprake was van een incidenteel contact. De duur van bedoeld contact was niet langer dan één dag.

Een jongen werd ziek 10 dagen na een verjaardagsfeestje bij een vriendje dat nauwelijks hersteld was. Een patiënte werd ziek op 24 juni nadat zij op 16 juni een nog bedlegerige vriendin een theevisite had gebracht. Haar dochter die haar vergezeld had, werd 7 dagen later ziek. Op 20 juni bracht een gezin langdurig bezoek aan een ziek familielid. Achtereenvolgens werden drie gezinsleden ziek op 4, 5 en 7 juli. Een andere patiënt werd ziek op 23 juli, na 7 juli contact te hebben gehad met een zieke collega. Een familiebezoek op 21 juli van twee patiënten aan een ziek neefje had tot gevolg dat zij zelf ziek werden op 26 en 30 juli. Een ziek kind verbleef één dag bij een familie, waar twee gezinsleden na 10 dagen ziek werden en een derde na 11 dagen eveneens ziek werd. Een andere zieke bracht een familiebezoek op 24 juni, waarna de eerste ziektegevallen zich in dit gezin voordeden op 10 juli (2 zieken) en 13 juli. Een visite bij een ziek familielid op 1 juli had tot gevolg, dat in een gezin achtereenvolgens op 8, 14, 16 en 17 juli 4 gezinsleden ziek werden. In een overeenkomstige situatie volgden ziektegevallen na 15 en 16 dagen. Een patiënt werd ziek op 14 augustus na een ziekenbezoek op 28 juli. Na een contact op 22 juli volgden twee ziektegevallen op 2 en 3 augustus. In tabel 22 is een en ander samengevat.

TABEL 22 *Incubatietijd van enkele duidelijke gevallen*

Incubatietijd (in dagen)	Aantal
5	1
7	2
8	1
9	1
10	4
11	2
12	1
13	1
14	1
15	3
16	4
17	2
19	1
12,5	Gemiddeld

Wordt een berekening gemaakt van de tijd die verstrijkt tussen de eerste ziektedag van de eerste zieke in een gezin tot de eerste ziektedag van de eerstvolgende secundair-zieke (die dus geen contact heeft gehad met de contact-persoon welke de primair-zieke heeft besmet) dan bleek deze „secundaire incubatietijd" te zijn als weergegeven in tabel 23.

TABEL 23 *Tijdsverloop tussen eerste ziektedag van eerste zieke in een gezin en eerste ziektedag van secundair-zieke*

Duur (in dagen)	Aantal
3	2
4	1
5	2
6	8
7	1
8	4
9	4
10	4
11	5
12	1
13	1
14	1
16	3
18	2
21	2
22	1
24	1
25	1

Zoals blijkt uit tabel 23 lijkt een aantal gezinsleden besmet te zijn door secundair-zieken.

§ 2. *Besmettelijkheid gedurende het incubatiestadium*

Uit de berekeningen van § 1 blijkt, dat de incubatietijd van de primair-zieken een top vertoonde bij de 10e en 16e dag. Het aantal dagen dat verloopt tussen de eerste ziektedag van een zieke in het gezin en een door deze besmet gezinslid vertoont een top van de 6e tot en met de 11e dag. Hieruit blijkt, dat een zieke al besmettelijk is gedurende het incubatie-stadium, gedurende ± 4 à 5 dagen voor de eerste ziektedag.

§ 3. *Omstandigheden tijdens de besmetting*

Zowel de spreiding van de ziektegevallen over een aantal maanden als het na elkaar ziek worden van gezinnen op eenzelfde trappenhuis en het besmettingsbeloop in het gezin wezen op een directe besmetting van mens tot mens.

Bij het nagaan onder welke condities de besmetting van de primair-zieken tot stand gekomen moet zijn werd het volgende gevonden:

in 39	gevallen:	onbekend,
in 1	geval:	tijdens dagelijkse hulp aan een zieke,
in 4	gevallen:	tijdens samenzijn met een zieke logé,
in 4	gevallen:	tijdens samenzijn met ziek huispersoneel,
in 5	gevallen:	tijdens een koffie- of theevisite van bevriende volwassenen,
in 6	gevallen:	tijdens gemeenschappelijke werkzaamheden in eenzelfde vertrek,
in 19	gevallen:	tijdens familiebezoek, en
in 22	gevallen:	tijdens gemeenschappelijk spel van kleuters en kinderen.

Opmerkelijk is, dat het contact in al deze gevallen gewoonlijk meer dan één uur duurde. Voorts was er veelal een manueel contact. Het is dan ook heel goed denkbaar, dat de hand een belangrijke rol heeft gespeeld als vector van het virus. Bovendien is de hand 's zomers vochtiger dan 's winters, zodat een uitwisseling van virus gemakkelijker tot stand kan komen.

§ 4. *Herkomst van de besmetting*

Bij een analyse van de herkomst van de besmetting (uitgaande van de contactpersonen van de primair-zieken) is in de eerste plaats opmerkelijk, dat in geen enkel geval een schoolcontact werd gevonden. Voorts werd *geen* virus in de gezinnen gebracht door militairen, hoewel 6 van de 100 gezinshoofden beroepsmilitair waren. Een totaal verschillend beeld leverde de influenza-A-epidemie van 1957. In het begin van deze epidemie bleek de besmetting van de gezinnen veelal afkomstig uit militaire kazernes, terwijl de massale epidemie, althans in Vlaardingen, veroorzaakt werd

door de verspreiding van het virus onder de schoolkinderen. Deze ervaring bracht ons op de gedachte een besmettingsformule op te stellen voor verschillende periodes van de epidemie. Op deze wijze zou een inzicht verkregen kunnen worden in de wijze van verspreiding van de epidemie onder de bevolking. Helaas ontbreekt in ons materiaal het begin van de epidemie, zodat de herkomst van de epidemie in Vlaardingen niet kan worden achterhaald. Het beschikbare materiaal werd over drie periodes verdeeld: de aanloopperiode, de acme en de periode van de afnemende morbiditeit (Perioden I, II en III).

Het bleek dat:

1. familie-infecties verantwoordelijk waren achtereenvolgens in 19%, 40% en 51% van het aantal gevallen in de perioden I, II en III.
2. infecties door contactpersonen uit gemeenschappelijk bewoonde portieken in 19%, 23% en 10% der gevallen.
3. infecties door contactpersonen uit dezelfde buurt in 56%, 24% en 5% der gevallen.
4. infecties door contactpersonen uit de rest van de stad in 6%, 3% en 10% van de gevallen.
5. infecties door contactpersonen uit het arbeidsmilieu van het gezinshoofd in 0%, 10% en 19% der gevallen.

Hieruit blijkt in de eerste plaats dat overwegend de familie en buurtcontacten aanleiding hebben gegeven tot de verspreiding van de ziekte. De gevonden verschillen voor de opeenvolgende perioden van de epidemie zijn te verklaren door de verschillen in sociabiliteit van de verschillende gezinsgroepen. Hierover meer in de volgende paragraaf.

Dat deze epidemie een meer dan locaal karakter had bleek ook uit de herkomst van de familie-infecties: van de 26 gevallen woonde de contactpersoon:

1-maal in Dordrecht,
1-maal in Hilversum,
1-maal in Maasdijk,
1-maal in Nijmegen,
4-maal in Rotterdam,
1-maal in Scheveningen,
3-maal in Schiedam,
14-maal in Vlaardingen.

Naast de verspreiding door locale contacten is er gedurende de gehele epidemie sprake geweest van telkens nieuwe import van virus van buiten de stad uit verschillende delen van ons land.

De rol van het arbeidsmilieu van het gezinshoofd is van secundaire betekenis geweest. Dit blijkt uit het geringe aantal contacten uit deze sector (10% van het totaal aantal bekende bronnen) en uit het feit, dat deze

pas optraden gedurende de IIe en (nog meer) gedurende de IIIe periode van de epidemie.

Bovendien kwam de beroeps- en bedrijfsstructuur van de gezinshoofden van de hier geanalyseerde groep in grote trekken overeen met die van de Vlaardingse bevolking als geheel. Tenslotte werd in slechts 12% van de gevallen een positief antwoord gekregen op de vraag of soortgelijke ziektebeelden bij personen uit hetzelfde arbeidsmilieu voorkwamen.

§ 5. *Invloed van de sociabiliteit van het gezin*

De in § 4 geconstateerde verschuiving van de besmettingsformule voor de drie onderscheiden perioden van de epidemie bleek een samenhang te vertonen met de sociale contacten van de gezinnen. Van ieder gezin werd hiervan op de epidemiologische status aantekening gehouden. De contacten met de familie van het gezinshoofd en van zijn echtgenote werden genoteerd als: geen, sporadisch (tot 1 × per maand), regelmatig (tot 1 × per week), veel (meermalen per week), en zeer veel (dagelijks). Voorts werd afzonderlijk voor de volwassenen en de kinderen genoteerd het aantal gezinnen waarmee deze in regelmatig contact stonden en achtereenvolgens met gezinnen in hetzelfde portiek, in de buurt of in de stad. Het aantal bevriende families, in dezelfde portieken wonende, bedroeg voor de gezinnen van de eerste epidemie-periode:
1,08 voor de volwassenen en 1,17 voor de kinderen.
Voor de tweede periode werd gevonden:
1,09 voor de volwassenen en 1,17 voor de kinderen,
en voor de derde periode:
1,00 voor de volwassenen en 1,00 voor de kinderen.

Hieruit blijkt, dat van de in portiekwoningen gehuisveste gezinnen diegenen pas in de derde periode ziek werden, die de minste contacten hadden met de overige portiekbewoners.

Het aantal gezinnen in dezelfde buurt waarmee de hier geanalyseerde groepen contact hadden, bedroeg voor de opeenvolgende epidemieperioden:
periode I : 0,88 (volwassenen) en 1,50 (kinderen),
periode II : 0,82 (volwassenen) en 1,00 (kinderen),
periode III: 0,57 (volwassenen) en 0,70 (kinderen).

Hieruit blijkt dat naarmate de familie meer contacten had in de buurt de ziekte vroeger in de epidemie in het gezin optrad.

Het aantal contacten met families in de rest van de stad bedroeg voor de gezinnen van:
periode I : 0,76 (volwassenen) en 0,67 (kinderen),
periode II : 0,31 (volwassenen) en 0,56 (kinderen),
periode III: 0,43 (volwassenen) en 0,43 (kinderen).

Hieruit blijkt eveneens, dat het aantal contacten in relatie stond met het tijdstip waarop de ziekte gedurende de epidemie optrad.

Het omgekeerde bleek te gelden voor de familierelaties. De familiebetrekkingen werden gekwalificeerd voor de gezinnen van:

periode I als: sporadisch contact 40%, regelmatig contact 60%,
periode II als: sporadisch contact 30%, regelmatig contact 70%,
periode III als: sporadisch contact 25%, regelmatig contact 75%.

Hierbij dient opgemerkt te worden dat onze praktijk voor ± 80% bestaat uit families die zich na 1945 te Vlaardingen hebben gevestigd. (Door de toenemende industrialisatie van het Waterweg-gebied heeft Vlaardingen een groot vestigingsoverschot.) Deze families zijn afkomstig uit alle provincies van ons land. Hieraan is toe te schrijven dat de familiecontacten minder intensief zijn dan gewoonlijk het geval zal zijn.

De algemene conclusie is, dat de ziekte tijdens de epidemie in de gezinnen eerder optrad naarmate het gezin meer sociabele contacten had. Voor de verspreiding van de ziekte waren de gewoonlijk intensieve portiek- en buurtcontacten van meer betekenis dan de familiecontacten. De laatste namen in het verloop van de epidemie steeds in betekenis toe, waarbij eveneens de intensiteit van de familiebetrekkingen van betekenis was.

§ 6. *Verschillen in optreden bij autochthone- en importbevolking*

Zoals reeds is vermeld, kan het aandeel van de autochthone bevolking in de praktijk worden gesteld op ± 20%.

In de drie onderscheiden epidemieperioden bleek het aandeel van de autochthone gezinnen:

in periode I : 13%,
in periode II : 22%,
in periode III: 31%.

Deze verschillen kunnen verklaard worden door de in § 5 geanalyseerde contacten. Bij de autochthone bevolking ligt het accent meer op de familiecontacten. Aangezien deze gewoonlijk minder frekwent zijn dan de buurtcontacten is het begrijpelijk dat het aandeel van de autochthone bevolking in het begin van de epidemie kleiner is.

§ 7. *Besmettingsformule voor de onderscheiden epidemieperioden*

Onder de besmettingsformule wordt verstaan de procentuele samenstelling van de soorten contact van de primaire zieken van de gezinnen, voorzover een contact kan worden opgespoord.

Voor periode I (26 gezinnen, waarvan de contactpersoon 16-maal bekend was) luidde deze:

Familiecontacten: 19% (waarvan een derde familie buiten de stad betrof),

Portiekcontacten:	19%	(waarvan twee derde volwassenen),
Buurtcontacten:	56%	(alle contactpersonen waren kinderen),
Overige locale contacten:	6%	(kinderen),
Contacten uit beroepsmilieu:	0%	
Contacten uit schoolmilieu:	0%	

De contactpersonen waren in 91% der gevallen kinderen. De besmetting kwam even vaak in als buiten het gezinsmilieu tot stand. In overeenstemming daarmee waren dan ook :
14-maal alleen kinderen primair ziek,
1-maal een volwassene primair ziek,
11-maal gelijktijdig kinderen en volwassenen primair ziek.

Voor periode II luidde de besmettingsformule (40 gezinnen, waarvan de contactpersoon 30-maal bekend was):

Familiecontacten:	40%	(waarvan drievierde familie buiten de stad betrof),
Portiekcontacten:	23%	(waarvan eenzevende deel volwassen contactpersonen),
Buurtcontacten:	24%	(waarvan tweezevende deel volwassen contactpersonen),
Overige locale contacten:	3%	(volwassen contactpersoon),
Contacten uit beroepsmilieu:	10%	(geen militairen),
Contacten uit schoolmilieu:	0%.	

De contactpersonen waren in 63% der gevallen kinderen. In de overige gevallen volwassenen of volwassenen en kinderen gelijktijdig. De besmetting kwam overwegend buiten het gezinsmilieu tot stand (in 84%). 19 maal waren uitsluitend kinderen, 7 maal uitsluitend volwassenen en 14 maal gelijktijdig volwassenen en kinderen primair ziek.

Voor de IIIe periode (34 gezinnen, waarvan 21 maal de contactpersoon bekend was), werd gevonden:

Familiecontacten:	51%	(waarvan twee-elfde buiten de stad),
Portiekcontacten:	10%	(de contactpersonen waren kinderen),
Buurtcontacten:	5%	(de contactpersoon was volwassen),
Overige locale contacten:	10%	(kinderen),
Contacten uit beroepsmilieu:	19%	(geen militairen),
Contacten uit schoolmilieu:	0%	
Diverse contacten:	5%	(huispersoneel).

De contactpersonen waren overwegend volwassenen (61%). De besmetting kwam in 73% der gevallen buiten het gezinsmilieu tot stand. Primair ziek waren: 17-maal uitsluitend kinderen, 10-maal uitsluitend volwassenen en 7-maal gelijktijdig kinderen en volwassenen.

Endogene factoren

§ 1. *Verdeling naar het geslacht*

Zoals blijkt uit tabel 24 is er geen duidelijke voorkeur voor het geslacht. De morbiditeit van de mannelijke en vrouwelijke groep patiënten is ongeveer gelijk. Ook de verdeling van de ziektevormen over de geslachten laat weinig opvallende verschillen zien. Dit geldt zowel voor het totaal van alle leeftijdsgroepen als voor verschillende leeftijdscategorieën afzonderlijk.

TABEL 24 *Verdeling van ziektegevallen naar ziektevorm, geslacht, en leeftijdsgroepen*

	niet ziek		inapparent		abortief		mening.		Totaal
	m	v	m	v	m	v	m	v	
< 1	3	5	7	9	11	3	2	2	42
1— 5	5	7	11	11	25	21	9	8	97
6—15	13	11	4	9	8	10	5	3	63
16—29	22	26	9	20	5	9	3	5	99
30—49	36	21	16	19	5	3	6	3	109
> 50	8	6	2	1	0	2	0	1	20
Totaal	87	76	49	69	54	48	25	22	215-215
	163		116		104		47		430

§ 2. *Verdeling naar de leeftijd*

Opmerkelijke verschillen zoals voor de morbiditeit der leeftijdsklassen (zie § 4, vijfde gedeelte van dit hoofdstuk) werden niet gevonden voor de verdeling van de ziektevormen.
Bij de < 1-jarigen werd in 47% een inapparent, in 41% een abortief en in 12% een meningitisch ziektebeloop vastgesteld. Deze percentages bedroegen voor de

1— 5-jarigen respectievelijk 26, 54 en 20%,
6—15-jarigen respectievelijk 33, 53 en 24%,
16—29-jarigen respectievelijk 57, 27 en 16%,
30—49-jarigen respectievelijk 67, 16 en 17%,
>50-jarigen respectievelijk 50, 33 en 17%.

De meningitische ziektevorm kwam bij alle leeftijdsgroepen in ongeveer gelijke mate voor. In het algemeen bleek, dat bij de < 16-jarigen het accent voor de beide overige ziektevormen meer lag op de abortieve vorm en bij de > 16-jarigen het omgekeerde het geval was.

§ 3. *Verdeling naar enkele constitutionele kenmerken*

Het bleek in de praktijk niet mogelijk de patiënten in te delen naar constitutietypen. Wel was het eenvoudig enkele constitutionele eigenschappen van iedere patiënt te noteren: uitzonderlijkheden in lengte- en diktegroei kunnen in een oogopslag worden vastgesteld. Aantekening werd gehouden van extreme lengte, kortheid, dikte en magerte. Aldus werden 9 categorieën verkregen: lange dikken, lange normalen, lange mageren, dikken, normalen, mageren, korte dikken, korten en korte mageren.

Het resultaat van deze indeling naar de verschillende ziektevormen is samengevat in tabel 25. Uit deze tabel is af te lezen dat de onderscheiden kenmerken geen bijzondere invloed hebben gehad op het al dan niet ziek worden, evenmin als op de vorm volgens welke de ziekte is verlopen.

TABEL 25 *Verdeling van ziektevormen naar lengte- en diktegroei*

	niet ziek	inapparent	abortief	meningitisch
Lang en dik	3	2	1	1
Lang	9	6	4	4
Lang en mager	4	3	1	1
Dik	17	11	16	4
Normaal	82	59	52	27
Mager	18	13	16	8
Kort en dik	0	1	0	0
Kort	8	6	4	1
Kort en mager	1	2	4	0

§ 4. *Relatie met het voorafgaan van acute ziekten*

Aantekening werd gehouden van de ziekten die de gezinsleden hadden doorstaan in een periode van 6 maanden voorafgaande aan het constateren van het hier besproken ziektebeeld in het gezin.

Een commotio cerebri kwam 2 maal voor, in beide gevallen bij inapparent ziektebeloop. Waterpokken en mazelen kwamen anamnestisch 2 maal voor bij inapparent ziektebeloop en 6 maal bij abortief ziektebeloop. Aangezien bij de 1—5-jarigen de verhouding van het aantal inapparente, abortieve en meningitische ziektevormen was als 26 : 54 : 20 kan aan het veelvuldiger voorkomen van kinderziekten in de anamnese bij abortief ziektebeloop geen bijzondere betekenis worden gehecht. Wel komt enige betekenis toe aan het aantal infecties van de luchtwegen in de anamnese. Bij 4 van de 163 niet-zieken was een infectie van de tractus respiratorius in de anamnese aanwezig (1 maal een bronchopneumonie, 1 maal pleuritis sicca rheumatica, 1 maal bronchitis acuta, 1 maal beeld van „acute respiratory disease", hierna aan te duiden als A.R.D.). De frekwentie van luchtweginfecties in de anamnese bij inapparent ziektebeloop was ongeveer gelijk, namelijk 3 maal op 116 gevallen (1 maal faryngitis + ton-

sillitis, 2 maal beeld van A.R.D.). Bij abortief ziektebeloop was de frekwentie ongeveer 2 maal zo hoog: op de 104 gevallen 5 luchtweginfecties (2 maal bronchitis acuta, 2 maal faryngitis + tonsillitis, 1 maal A.R.D. met secundaire otogene meningitis). Nog groter was de frekwentie van luchtweginfecties in de anamnese bij meningitisch ziektebeloop. Van de 47 patiënten hadden 5 een als A.R.D. te duiden ziekte en 2 een faryngitis + tonsillitis doorstaan. Deze luchtweginfecties waren alle opgetreden in de winter en vroege voorjaarsmaanden van 1956, dus ± 3 tot 5 maanden voor het uitbreken van de hier besproken ziekte. Van een ernstiger ziektebeloop tengevolge van een nog niet afdoende herstel van een voorafgegane infectie kon dus geen sprake zijn. De enige verklaring is, dat eenzelfde factor verantwoordelijk is geweest voor het optreden van deze luchtweginfecties én voor een ernstiger ziektebeloop bij een besmetting met het E.C.H.O. type 9 virus. Aangezien hier uitwendige factoren als welstand, gezinsgrootte en algemene hygiëne geen rol speelden, moet dit een constitutionele factor zijn geweest. Blijkbaar is de individueel verschillende constitutionele weerstand mede bepalend geweest voor de beloopsvorm van de ziekte.

§ 5. *Relatie met niet-acute ziektebeelden*

Van de chronische aandoeningen van alle gezinsleden werd eveneens eventueel een aantekening gemaakt.

Betreffende de *psychische stoornissen* werd het volgende gevonden:

5 psychisch gestoorden op de 163 niet-zieken (3 maal constitutionele nervositas, 1 maal hysterisch karakter en 1 maal hypochondrie);
4 maal constitutionele nervositas bij 116 patiënten met inapparent ziektebeloop;
1 maal constitutionele nervositas bij 104 patiënten met abortief ziektebeloop;
geen psychische stoornissen bij 47 patiënten met meningitisch ziektebeloop.

Aangeboren defecten of degeneraties kwamen voor bij:

3 niet-zieken (1 maal epilepsie, 1 maal dwerggroei, 1 maal debilitas);
1 patiënt met inapparent ziektebeloop (debilitas);
2 patiënten met abortief ziektebeloop (1 maal aspermie, 1 maal dwerggroei);
2 patiënten met meningitisch ziektebeloop (1 maal congenitaal hartgebrek, 1 maal morbus Bourneville).

Resttoestanden van ernstige traumata of infecties kwamen voor:

1 maal bij niet-zieken (congenitale toxoplasmosis);
3 maal bij patiënten met inapparent ziektebeloop (tweemaal zeer vroegtijdige geboorten, 1 maal imbecilitas ten gevolge van geboortetrauma);

2 maal bij patiënten met abortief ziektebeloop (2 maal spastisch symptomencomplex tengevolge van geboortetrauma);
1 maal bij een patiënt met meningitisch ziektebeloop (resttoestand meningitis cerebrospinalis).

Circulatiestoornissen kwamen voor:

1 maal bij een niet-zieke (hypertensie);
1 maal bij een patiënt met inapparent ziektebeloop (hypertensie);
2 maal bij abortief ziektebeloop (hypertensie en myodegeneratio cordis).

Allergische manifestaties werden aangetroffen:

1 maal bij een niet-zieke (rhinitis vasomotorica);
2 maal bij een inapparent ziektebeloop (angioneurotisch oedeem en astma bronchiale);
2 maal bij abortief ziektebeloop (beide constitutioneel eczeem (Rost) en astma);
1 maal bij meningitisch ziektebeloop (eczema infantum).

Chronische ontstekingstoestanden kwamen voor:

5 maal bij niet-zieken (1 maal chronische pyelonephritis, 2 maal chronische bronchitis, 1 maal lymfadenitis colli tuberculosa en 1 maal resttoestand tuberculeuze pleuritis);
2 maal bij inapparent ziektebeloop (1 maal chronische bronchitis en 1 maal resttoestand Koch pulmonum);
2 maal bij abortief ziektebeloop (1 maal lupus erythematodes en 1 maal chronische bronchitis);
1 maal bij meningitisch ziektebeloop (chronische thrombophlebitis).

Overigens werden in de groep niet-zieken aangetroffen: 1 maal chronisch rheuma, 1 maal gallijden, 2 maal maagulcus, 1 maal colitis, 1 maal morbus Werlhof, 1 maal hernia nuclei pulposi. In de groep patiënten met inapparent ziektebeloop: 1 maal climacterische klachten, 1 maal colitis ulcerosa, 1 maal hernia nuclei pulposi, 1 maal conjunctivitis scrofulosa, 1 maal orthostatische low back pain.

Samenvattend kan geconstateerd worden dat het materiaal niet groot genoeg was om significante correlaties op te sporen. Er zijn aanwijzingen, dat:

1. psychische stoornissen geen invloed hadden op het ziektebeloop;
2. aangeboren defecten de kans op een ernstiger ziektebeloop enigszins vergrootten;
3. resttoestanden van ernstige traumata of infecties het ziektebeloop niet beinvloedden;
4. allergische manifestaties, noch chronische ontstekingstoestanden van invloed waren op het ziektebeloop.

Exogene factoren

§ 1. *Invloed van besmetting in of buiten gezinsverband*

In totaal waren er 168 primair-zieken en 99 secundair-zieken. Van het aantal zieken met inapparent ziektebeloop behoorden 41% tot de secundair-zieken. Voor de zieken met abortief, respectievelijk meningitisch ziektebeloop bedroegen de percentages secundair-zieken 36 en 30. Onder de primair-zieken waren dus iets meer ernstigere beloopsvormen dan onder de secundair-zieken. Met andere woorden: de omstandigheden waaronder de infectie van de primair-zieken heeft plaatsgevonden leidden tot intensiever besmetting dan de omstandigheid in gezinsverband te leven met een of meer zieken. Hierbij dient te worden opgemerkt, dat geen bijzondere isolatiemaatregelen werden voorgeschreven.

§ 2. *Invloed van de maatschappelijke welstand*

Deze werd nagegaan door de gezinnen te splitsen in 4 categorieën met als maatstaf het inkomen van het gezinshoofd. De inkomengrens voor de verplichte ziekenfondsverzekering bood hiertoe een eerste houvast. Voorts werd een categorie onderscheiden waarbij het inkomen van het gezinshoofd hoger geschat werd dan *f* 10.000,— en een waarbij dit lager geschat werd dan *f* 3.000,—. Dit laatste was bij geen enkel gezin het geval. Er werden dus drie categorieën onderscheiden, hierna te noemen I (*f* 3.000,— tot *f* 6.000,—), II (*f* 6.000,— tot *f* 10.000,—) en III (*f* 10.000 en hoger).

In categorie I waren 183 potentiële secundair-zieken. Hiervan werden:

108 niet ziek ..... = 59%,
36 ziek met inapparent ziektebeloop ..... = 20%,
30 ziek met abortief ziektebeloop ..... = 16%,
9 ziek met meningitisch ziektebeloop ..... = 5%.

Categorie II telde 70 potentieel secundair-zieken. Hiervan werden:

47 niet ziek ..... = 67%,
11 ziek met inapparent ziektebeloop ..... = 16%,
7 ziek met abortief ziektebeloop ..... = 10%,
5 ziek met meningitisch ziektebeloop ..... = 7%.

Categorie III telde 6 potentieel secundair-zieken. Geen dezer werd ziek.

Uit bovenstaande kan de gevolgtrekking gemaakt worden dat de welstand enige invloed heeft gehad: naarmate deze steeg was de morbiditeit van de secundair-zieken iets kleiner en was het ziektebeloop in het algemeen ook iets minder ernstig.

§ 3. *Invloed van de waterbeschaving*

De waterbeschaving te Vlaardingen staat op een hoog peil. Met name

geldt dit voor de talrijke nieuwbouw-woningen, waar altijd een afzonderlijke keuken met watervoorziening, een bad, douche of lavet, en een toilet met stromend water aanwezig is. Het ontbreken van een keuken met watervoorziening en een toilet met stromend water kwam slechts eenmaal voor in het materiaal. Er is dus slechts te differentiëren tussen gezinnen wonende in woningen met en zonder een afzonderlijke badgelegenheid (douche, bad of lavet).

In de gezinnen waarvan de woning geen afzonderlijke badgelegenheid bezat waren 74 potentieel secundair-zieken. Hiervan werden:

54 niet ziek ..... = 63%,
11 ziek met inapparent ziektebeloop ..... = 15%,
6 ziek met abortief ziektebeloop ..... = 8%,
3 ziek met meningitisch ziektebeloop ..... = 4%.

De gezinnen waarvan de woning wel een afzonderlijke badgelegenheid had, telden 185 potentieel secundair-zieken. Hiervan werden:

107 niet ziek ..... = 58%,
36 ziek met inapparent ziektebeloop ..... = 19%,
31 ziek met abortief ziektebeloop ..... = 17%,
11 ziek met meningitisch ziektebeloop ..... = 6%.

De conclusie is, dat in ons materiaal de morbiditeit wat hoger en het ziektebeloop iets ernstiger is in die gezinnen waarvan de woning een afzonderlijke badgelegenheid heeft. Wij menen dat deze gevolgtrekking juist is. De oorzaak van het gevonden verschil echter behoeft niet te liggen in de waterbeschaving maar kan worden gevonden in de aard van de bewoning. Huizen met afzonderlijke badgelegenheid zijn bijna uitsluitend flatwoningen. In deze woningen zijn slaap-(zieken-)vertrekken en woonvertrekken op een verdieping gelegen. Bovendien beschikken deze woningen niet over een eigen tuin. Hierdoor is het contact van de gezinsleden in een flatwoning veel nauwer dan dat in een eengezinswoning.

§ 4. *Invloed van de algemene hygiënische toestand*

Deze werd beoordeeld als onvoldoende, voldoende en goed. Als maatstaf werd gebruikt een indruk van de reinheid van gootsteen, tafelkleed en beddegoed.

Onvoldoende was deze bij 19 potentieel secundair-zieken. Hiervan werden:

11 niet ziek ..... = 58%,
3 ziek met inapparent ziektebeloop ..... = 16%,
5 ziek met abortief ziektebeloop ..... = 26%.

Voldoende bleek deze bij 107 potentieel secundair-zieken. Hiervan werden:

63 niet ziek ..... = 59%,
24 ziek met inapparent ziektebeloop ..... = 22%,

14 ziek met abortief ziektebeloop ..... = 13%,
6 ziek met meningitisch ziektebeloop ..... = 6%.

Goed was de algemene hygiënische toestand bij 133 potentieel secundair-zieken. Hiervan werden:

87 niet ziek ..... = 64%,
20 ziek met inapparent ziektebeloop ..... = 7%,
18 ziek met abortief ziektebeloop ..... = 13%,
8 ziek met meningitisch ziektebeloop ..... = 6%.

Hieruit blijkt, dat de morbiditeit onder de secundair zieken in lichte mate afneemt bij een betere algemene hygiënische toestand. Over het ziektebeloop onder verschillende algemeen-hygiënische condities is geen uitspraak mogelijk.

§ 5. *Invloed van de grootte van het gezin*

Het materiaal omvatte:

3 gezinnen met 2 gezinsleden,
27 gezinnen met 3 gezinsleden,
40 gezinnen met 4 gezinsleden,
14 gezinnen met 5 gezinsleden,
7 gezinnen met 6 gezinsleden,
4 gezinnen met 7 gezinsleden,
4 gezinnen met 8 gezinsleden,
1 gezin met 10 gezinsleden.

Het aantal potentieel secundair-zieken in de gezinnen met 2 of 3 gezinsleden bedroeg 48. Hiervan werden:

37 niet ziek ..... = 77%,
7 ziek met inapparent ziektebeloop ..... = 15%,
1 ziek met abortief ziektebeloop ..... = 2%,
3 ziek met meningitisch ziektebeloop ..... = 6%.

Het aantal potentieel secundair-zieken in de gezinnen met 4 gezinsleden bedroeg 93. Hiervan werden:

59 niet ziek ..... = 64%,
14 ziek met inapparent ziektebeloop ..... = 15%,
16 ziek met abortief ziektebeloop ..... = 17%,
4 ziek met meningitisch ziektebeloop ..... = 4%.

Het aantal potentieel secundair-zieken in de gezinnen met 5 gezinsleden bedroeg 42. Hiervan werden:

20 niet ziek ..... = 47%,
12 ziek met inapparent ziektebeloop ..... = 29%,
5 ziek met abortief ziektebeloop ..... = 12%,
5 ziek met meningitisch ziektebeloop ..... = 12%.

Het aantal potentieel secundair-zieken in de gezinnen met 6 of meer gezinsleden bedroeg 77. Hiervan werden:

45 niet ziek ..... = 59%,
15 ziek met inapparent ziektebeloop ..... = 19%,
15 ziek met abortief ziektebeloop ..... = 19%,
2 ziek met meningitisch ziektebeloop ..... = 3%.

Hieruit kan worden besloten dat er een tendentie te bespeuren valt tot een grotere morbiditeit bij grotere gezinnen en een ernstiger ziektebeloop bij grotere gezinnen.

§ 6. *Invloed van de woonruimte (kwantitatief)*

De woningen der gezinnen werden in drie categorieën onderverdeeld: kwantitatief ruim voldoende, voldoende en onvoldoende. Als maatstaf werd genomen het aantal vertrekken. Indien er behalve één woonvertrek juist voldoende slaapvertrekken in het huis waren om alle gezinsleden onder te brengen, terwijl niet meer dan telkens twee gezinsleden op eenzelfde kamer sliepen, werd de woonruimte als voldoende gekwalificeerd. Indien drie of meer gezinsleden in een kamer moesten slapen werd de woning als onvoldoende aangemerkt. Waren er een of meer „surplus"-vertrekken, dan werd de woning als ruim voldoende aangemerkt.

Aldus ingedeeld bleken van de 100 gezinnen 43 over ruim voldoende, 39 over voldoende en 18 over onvoldoende woonruimte te beschikken.

De ruim voldoende gehuisveste gezinnen telden 100 potentieel secundair-zieken. Hiervan werden:

68 niet ziek ..... = 68%,
13 ziek met inapparent ziektebeloop ..... = 13%,
11 ziek met abortief ziektebeloop ..... = 11%,
8 ziek met meningitisch ziektebeloop ..... = 8%.

De voldoende gehuisveste gezinnen telden 97 potentieel secundair-zieken. Hiervan werden:

51 niet ziek ..... = 53%,
24 ziek met inapparent ziektebeloop ..... = 25%,
18 ziek met abortief ziektebeloop ..... = 18%,
4 ziek met meningitisch ziektebeloop ..... = 4%.

De onvoldoende gehuisveste gezinnen telden 62 potentieel secundair-zieken. Hiervan werden:

42 niet ziek ..... = 68%,
10 ziek met inapparent ziektebeloop ..... = 16%,
8 ziek met abortief ziektebeloop ..... = 13%,
2 ziek met meningitisch ziektebeloop ..... = 3%,

Hieruit blijkt dat het aantal vertrekken waarin de gezinnen waren gehuisvest geen invloed heeft gehad op de morbiditeit en het ziektebeloop van de secundair-zieken.

§ 7. *De invloed van stress-factoren*

Het bestaan van een graviditeit was geen factor die ten gunste van een ernstiger ziektebeloop werkte. De meeste gravidae vertoonden geen ziekteverschijnselen; de overigen uitsluitend een inapparent ziektebeloop.

Een groepje van drie kinderen nam deel aan een schoolreisje. Bij thuiskomst werden twee van hen acuut ziek. Het ziektebeloop was abortief. Het derde kind werd niet ziek.

Het materiaal is te klein om uit de overige als stress te kenmerken factoren correlaties op te sporen met de ernst van het ziektebeloop. Een uitzondering kan gemaakt worden voor de schedeltraumata. In de groep niet-zieken komen geen schedeltraumata voor. De groep zieken met inapparent ziektebeloop telt er twee: een jongen van 4 jaar met een commotio ten gevolge van een val en een meisje van 15 maanden dat uit de kinderstoel viel. Beide kinderen vertoonden dezelfde dag van het trauma de eerste ziekteverschijnselen. Een abortief ziekteverloop werd waargenomen bij een meisje van 11 jaar dat 8 dagen voor de eerste ziektedag van een schommel was gevallen. Een jongen van 4 jaar tenslotte werd acuut ziek met een meningitisch ziektebeloop direct nadat hij van een schommel viel en deze bovendien nog tegen het hoofd kreeg.

Vijfde gedeelte

De epidemie in tijd, plaats en omvang

§ 1. *Eerste ziektegevallen reeds in 1954 in Nederland?*

Bij het voor dit proefschrift verzamelde materiaal bevinden zich aantekeningen van 23 gezinnen, stammende uit de periode waarin nog niet systematisch werd geobserveerd (vóór juni 1956) en welke in de herinnering voortleefden als onbevredigend qua diagnostiek. Van deze gevallen waren nog enige routine-aantekeningen aanwezig. Hieruit blijkt, dat de ziekte vermoedelijk al in 1955 in Vlaardingen is voorgekomen.

In juni 1955 werden wij geroepen in een gezin met twee kinderen: een jongen van 4 en een meisje van 2 jaar. De jongen was ernstig algemeen ziek en vertoonde een rubeoliform exantheem. Hoewel op achtereenvolgende dagen telkens gepoogd werd het ziektebeeld in te passen in de groep der bekende exantheemziekten gelukte dit niet. Het meisje kreeg 10 dagen later een soortgelijk exantheem. Het ziektegeval van de jongen liet de herinnering achter als een buiten de gewone orde staand ziektebeeld. Dezelfde sensatie ondervonden wij bij de ziektegevallen van een familie, naast de ouders bestaande uit 3 kinderen (2 jongens van 6 jaar en 8 maanden en een meisje van 4 jaar). De kleinste werd ziek op 30 september met hoge koorts. De volgende dag kreunde het kind nog bij het opnemen en is duidelijk nekstijf. De temperatuur bedroeg 's avonds 40° C. rectaal. De

derde dag daalde de temperatuur tot 37.8° C. Gedurende de 4e en 5e dag was er een rubeoliform exantheem zichtbaar. Er waren geen lymfomen palpabel op het mastoid en suboccipitaal. Het meisje werd ziek op 3 oktober. Zij hield wisselende temperatuurverhoging gedurende 12 dagen; objectief werd alleen een lichte angina tonsillaris gevonden: de tonsillen vertoonden kleine witte puntjes. De temperatuur reageerde niet op angimuth, evenmin of sulfamedicatie. De andere jongen maakte alleen de avond van 8 oktober een koortstop (39.4° C.). De volgende dag was hij beter. Op 9 oktober werd de moeder ziek met verschijnselen van hoge koorts en hoofdpijn. Zij klaagde over een stijve hals. Op 10 oktober kreeg zij een rubeoliform exantheem. De voor rubeola kenmerkende lymfomen ontbraken. Na 3 dagen waren koorts en exantheem verdwenen. Haar bloeduitstrijk wees in de richting van een virusziekte (57 segmenten, 35 lymfocyten, 6 monocyten en 1 plasma cel).

Deze waarnemingen zijn ingebed in een reeks waarnemingen van exantheemziekten in 1955, die door ons als rubeola werden gediagnostiseerd. De genoemde gevallen gaven mede gestalte aan de steeds groeiende terughoudendheid deze exantheemziekten als rubeola te diagnostiseren. In april en mei 1956 was deze terughoudendheid gegroeid tot een verzet dat aanleiding gaf tot dit onderzoek. Indien onze reactie op het opvallend aantal exantheemziekten in 1955 en 1956 kenmerkend is voor de gemiddelde Nederlandse huisarts, komt de rubeola-epidemie van 1955 en 1956 in Nederland in een geheel ander licht te staan. Volgens het jaarverslag 1955 van de Werkgroep van de Rodehond-commissie [68] kondigde zich in 1954 in Nederland een epidemie aan, die ondanks maatregelen gedurende geheel 1955 onverminderd bleef voortduren en zich ook in 1956 voortzette. Herhaaldelijk zouden patiënten voor de tweede maal rode hond hebben gekregen, zoals klinisch en haematologisch zou zijn vastgesteld. In begin 1956 zouden vooral de provincies Zeeland en Zuid-Holland hoge ziektecijfers te zien hebben gegeven. De Maandstatistiek voor de bevolking [67] geeft voor de jaren 1951 tot 1956 de volgende ziektecijfers:

1951	5.986
1952	6.804
1953	549
1954	563
1955	10.069

Bij het verzamelen van de maandcijfers van de jaren 1953, 1954, 1955 en 1956 uit de Verslagen en Mededelingen betreffende de Volksgezondheid [80] (zie tabel 26) bleek dat de maanden juni en juli van 1954 en 1955 toppen te zien gaven.

In 1954 is de verheffing weinig uitgesproken, 1955 daarentegen is zij zeer in het oog springend. In de winter 1955/1956 stijgen de ziektecijfers opnieuw. Gelijktijdig met onze bewustwording in april en mei 1956: „deze exantheemziekten zijn niet alle rubeola-gevallen" dalen ook de landelijke

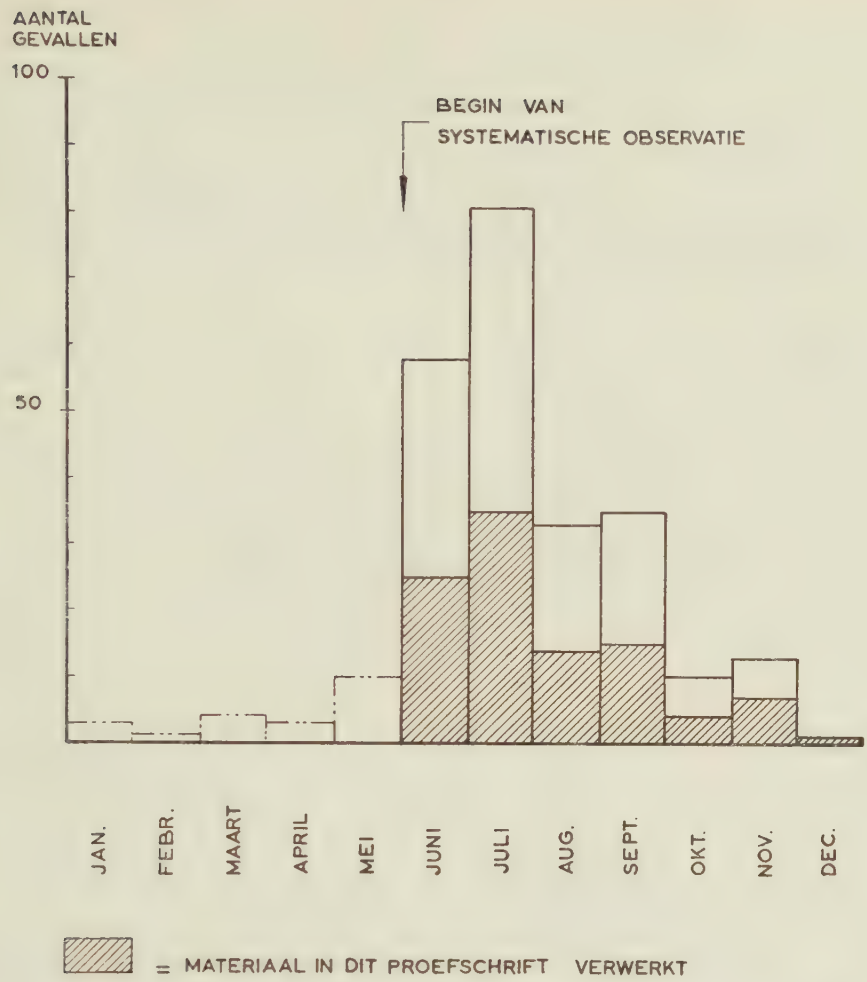
TABEL 26 *Aantal aangegeven rubeola-gevallen in Nederland in de jaren 1953 tot en met 1956*

	1953	1954	1955	1956
januari	74	17	90	1065
februari	51	32	108	1102
maart	37	38	?	1413
april	74	?	1111	916
mei	54	61	1517	759
juni	68	?	2494	514
juli	36	85	2068	498
augustus	21	61	643	198
september	29	40	186	115
oktober	40	50	169	56
november	38	38	398	
december	27	39	729	

rubeola-cijfers. Wanneer men bovendien in overweging neemt, dat het hier besproken ziektebeeld bij de Nederlandse artsen onbekend was tot medio 1956 en, eenmaal herkend als een nieuwe ziekte, eerder imponeerde als een kinderziekte met exantheem dan als een meningitis (zie o.a. HUISMAN [63]), dan is de veronderstelling dat onder de rubeola-aangiften zich waarschijnlijk een belangrijk aantal E.C.H.O. type 9 infecties hebben gevoegd niet onwaarschijnlijk. Deze veronderstelling zou mede opheldering brengen in het probleem van de vermelde herhaalde rubeola-gevallen. Tenslotte zou deze veronderstelling althans kunnen bijdragen tot de epidemiologische verklaring van het verschijnsel dat gelijktijdig in geheel Nederland in de zomermaanden van 1956 een indrukwekkende epidemische verheffing optrad. Het virus moet dus lang voor de zomer van 1956 al over het land verbreid zijn geweest. In analogie met de virologisch bevestigde bevindingen in Duitsland en Engeland zou men de Nederlandse epidemie dan kunnen zien als een omvangrijke verheffing, voorbereid door kleinere „aanloopepidemieën" in het (de) voorafgaande jaar (jaren).

§ 2. *Seizoensbeloop in 1956*

De verdeling van de 230 systematisch geobserveerde gezinsinfecties over de maanden van 1956 is weergegeven in figuur 21. In deze figuur zijn de gevallen ingetekend die retrospectief werden achterhaald en waarvan aantekeningen aanwezig waren. Het aantal is groter geweest. Het betreft alle gezinnen met multipele ziektegevallen die zich gelijktijdig of kort na elkaar voordeden. De ernst der ziektegevallen van de verschillende familieleden liep zeer uiteen. Het symptomencomplex, vooral wanneer de symptomen van de gezinsleden werden samengevoegd, was dat van het hier beschreven ziektebeeld. De patiënten werden acuut ziek, hadden koorts, soms di-



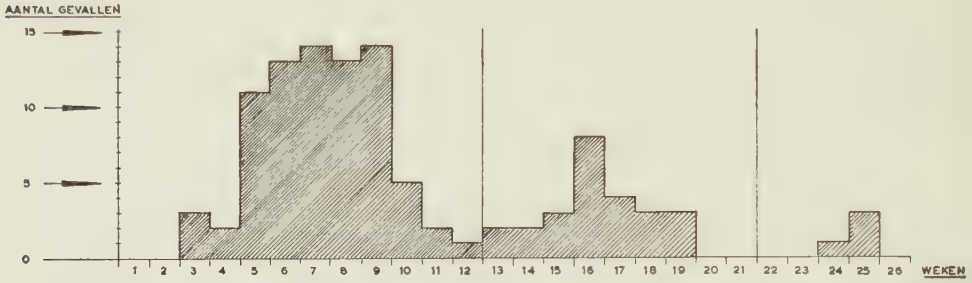
Figuur 21. Seizoensverdeling van gezinsinfecties in 1956 (naar 1° ziektedag van primaire gevallen).

fasisch, hoofdpijn, nekpijn, soms braken en een enkele maal lichte nekstijfheid. In de gezinnen met jongere kinderen kwamen gelijktijdig exanthemen voor. Een enkele maal werd het voorkomen van diarree gemeld. Iets vaker kwamen gevallen van angina tonsillaris voor. Bij het doornemen van de aantekeningen over deze ziektegevallen konden deze achteraf worden opgehelderd als typische E.C.H.O. type 9 virus infecties.

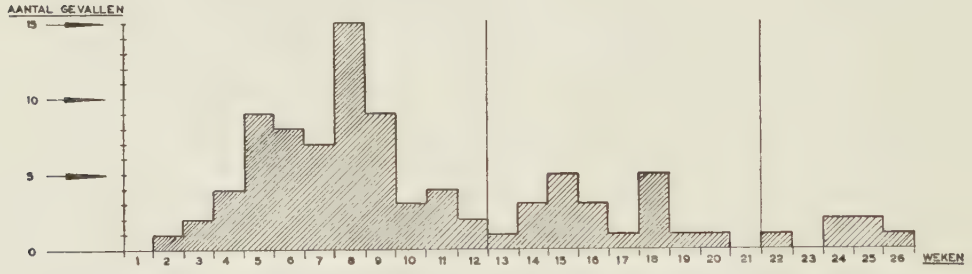
Opmerkelijk is de top in juli, waarna het aantal gevallen snel afneemt. In september en november werden nog een kleinere tweede en derde top

gezien. De oogst van december was slechts één geval. In 1957 werden geen nieuwe gevallen meer gezien.

Voor de bewerking van de gegevens werden op willekeurige wijze 100 gezinsgevallen uit het materiaal genomen. Zoals figuur 21 toont komt de verdeling van deze gevallen over het seizoen overeen met die van het gehele materiaal. In figuur 22, 23 en 24 is de verdeling van de afzonderlijke ziektegevallen van de 100 bewerkte statussen over de weken van juni tot en met december 1956 weergegeven. De inapparente, abortieve en meningitische ziektegevallen zijn afzonderlijk in figuur gebracht.



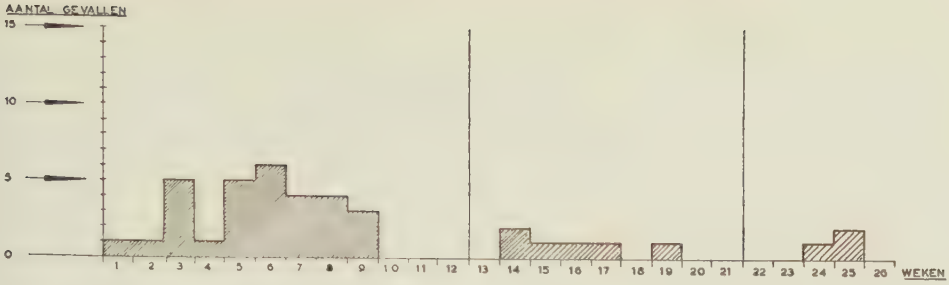
Figuur 22. Verdeling van inapparente ziektegevallen over de geobserveerde periode van de epidemie (weken van 1 juni tot eind november 1956 zijn genummerd van 1 tot en met 26).



Figuur 23. Verdeling van abortieve ziektegevallen over de geobserveerde periode van de epidemie (weken van 1 juni tot eind november 1956 zijn genummerd van 1 tot en met 26).

Uit deze figuren is af te lezen, dat:

1. in het systematisch geobserveerde gedeelte van de epidemie (van voor de snelle stijging tot het einde), drie toppen zichtbaar zijn, respectievelijk in de week van 13 juli tot en met 19 juli, in de week van 7 september tot en met 13 september en in de week van 16 november tot en met 22 november. Deze golven zijn niet een gevolg van de beperking van het materiaal tot 100 gezinnen, want ook in figuur 21 zijn deze zichtbaar;



Figuur 24. Verdeling van meningitische ziektegevallen over de geobserveerde periode van de epidemie (weken van 1 juni tot eind november 1956 zijn genummerd van 1 tot en met 26).

2. gedurende het systematisch waargenomen gedeelte van de epidemie heeft zich geen verschuiving van de ernst van de ziekte voorgedaan. De verhouding van het aandeel van de ziektevormen in de opeenvolgende golven van de epidemie (zie tabel 27) bleef ongeveer constant.

TABEL 27 *Aandeel van de ziektevormen in de epidemische verheffing*

	Ie golf	IIe golf	IIIe golf
Inapparente vorm	78	25	4
Abortieve vorm	63	20	6
Meningitische vorm	30	6	3

Ie golf: 1e tot en met 12e week
IIe golf: 13e tot en met 21e week
IIIe golf: 22e tot en met 26e week
} van figuur 22, 23 en 24

§ 3. *Verdeling van de ziektegevallen over de stadswijken*

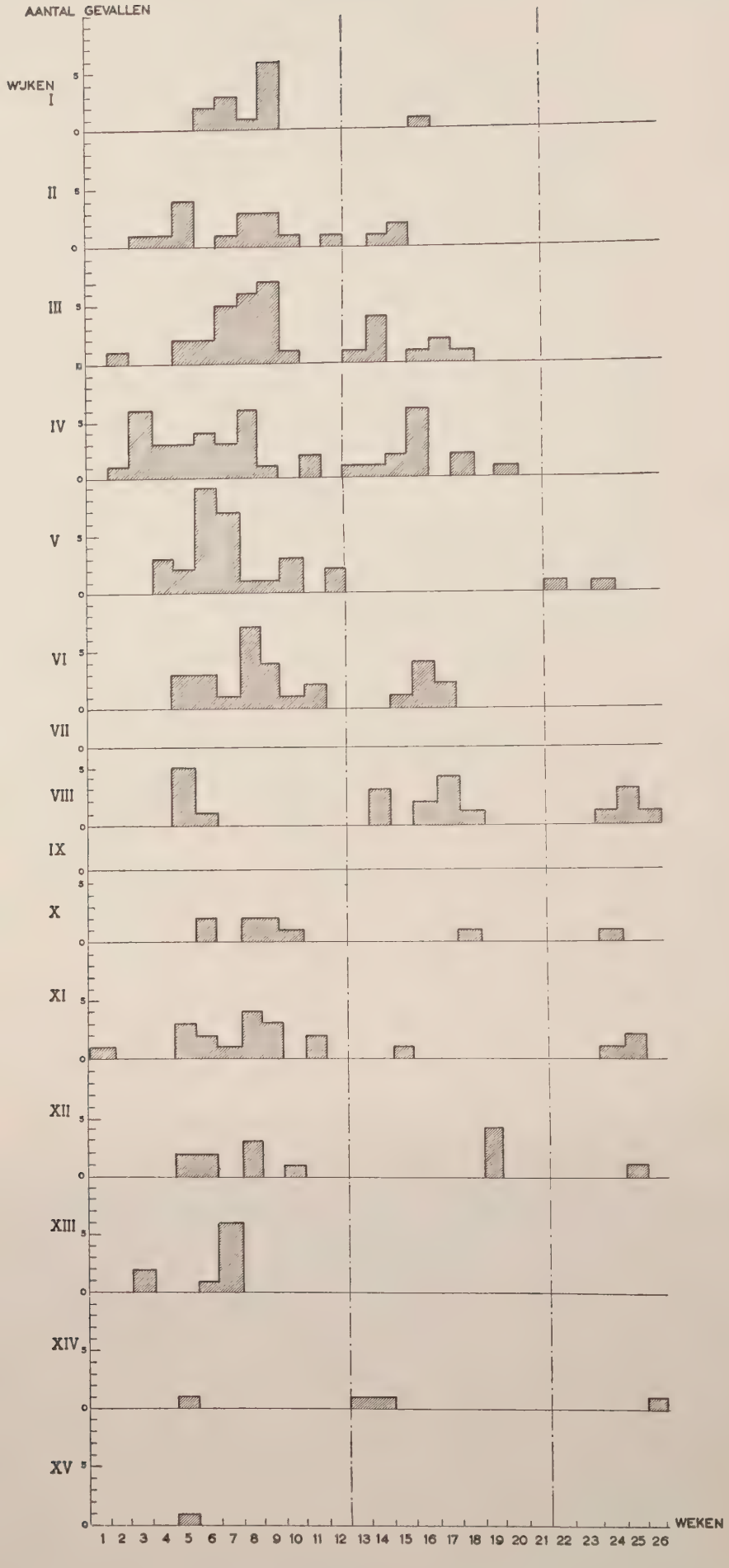
Ten behoeve van de bestudering van lokale verschillen werd de stad verdeeld in 15 wijken, zoals weergegeven in figuur 25.

Wijk I: Stadswijk met overwegend noodwoningen (gebouwd in 1940 ten behoeve van in Rotterdam dakloos geworden gezinnen).

Wijk II: Stadswijk met overwegend nieuwe eengezinswoningen, een aantal nieuwe flatwoningen en een aantal nieuwe duplexwoningen.

Wijk III, IV, V en VI: nieuwe stadswijken met bijna uitsluitend flatwoningen.

VII
VI
VIII
V
IX
I
IV
III
II
XI
X
XV
XIV
XII
XIII



Figuur 26. Verdeling van ziektegevallen over de wijken van de stad (weken van 1 juni tot eind november 1956 genummerd van 1 tot en met 26). De Romeinse cijfers corresponderen met de in figuur 25 aangeduide stadswijken.

Wijk VII: In aanbouw zijnde villawijk en platteland ten Oosten van de Vlaardingse Vaart.

Wijk VIII: Bebouwde gedeelte van voormalig Vlaardingen Ambacht. Overwegend eengezinswoningen, gebouwd tussen de beide wereldoorlogen.

Wijk IX: Platteland ten Westen van de Vlaardingse Vaart.

Wijk X: Oude stadskern van Vlaardingen.

Wijk XI: Nieuwe villawijk en nieuwe stadswijk met overwegend eengezinswoningen.

Wijk XII: Stadswijk met nieuwe flatwoningen en wat oudere portiekwoningen.

Wijk XIII: Verspreide bebouwing ten Zuiden van de spoorweg.

Wijk XIV: Oudere stadsuitbreiding, dicht bebouwd, overwegend kleine eengezinswoningen.

Wijk XV: Stadsuitbreiding na de eerste wereldoorlog. Overwegend ruime eengezinswoningen.

In figuur 26 is voor de afzonderlijke wijken van de stad de verdeling weergegeven van het totaal aantal ziektegevallen op overeenkomstige wijze als in de figuren 22, 23 en 24. Er is geen onderscheid gemaakt in ziektevormen. Uit deze figuren blijkt dat er geen ziektegevallen zijn geregistreerd op het platteland. Het aantal gezinnen dat tot de praktijk behoort en buiten de stedelijke bebouwing woont is te gering (15 gezinnen), om hieruit belangrijke gevolgtrekkingen te maken.

Overigens geven de bevindingen, neergelegd in figuur 26 ook geen aanleiding tot veronderstellingen over een mogelijk lokale verspreiding; het geheel maakt eerder de indruk van een reeds plaats gevonden hebbende verspreiding van het virus voor het tijdstip waarop de systematische observatie werd begonnen. Indien inderdaad, zoals hierboven aannemelijk is gemaakt, het virus in 1955 al een kleinere epidemie heeft veroorzaakt, is het resultaat van de wijk-analyse hiermee in overeenstemming.

§ 4. *Morbiditeit in een geëxponeerde groep*

Als zodanig is het geheel van gezinnen dat hier wordt geanalyseerd te kenmerken in de veronderstelling dat alle gezinsleden met het virus in aanraking zijn geweest. De morbiditeit van de gehele groep bedraagt in dit geval 62% (267 personen met ziekteverschijnselen op de 430 gezinsleden).

Voor de verschillende gezinsleden was deze zeer verschillend:

voor de < 1-jarigen: 81%
voor de 1— 5-jarigen: 88%
voor de 6—15-jarigen: 62%

voor de 16—29-jarigen: 52%
voor de 30—49-jarigen: 48%
voor de > 50-jarigen: 30%

Er was dus een zeer hoge morbiditeit van de 0—5-jarigen. Met het stijgen van de leeftijd werd een regelmatige afneming van de morbiditeit gevonden.

§ 5. *Morbiditeit in de praktijk als geheel*

De praktijk omvatte medio 1956 1077 gezinnen. De gemiddelde gezinssterkte bedroeg 3.9. Het aantal gezinnen waarin de ziekte na mei 1956 is vastgesteld, bedroeg 230. Retrospectief kon de ziekte in nog 21 gezinnen worden achterhaald, over de periode januari tot juni 1956. Bij benadering is het werkelijk aantal voorgekomen gezinsinfecties in deze periode het tweevoudige geweest. Dit betekent dat de ziekte in 1956 is voorgekomen in ± 270 van de 1077 gezinnen, dit is in 25% van de gezinnen.

De gemiddelde gezinssterkte van de groep geanalyseerde gezinnen bedroeg 4.3. Hieruit blijkt eveneens, dat de grotere gezinnen een grotere kans hadden op besmetting. Het totaal aantal zieken in de praktijk bedroeg bij benadering 62% (zie § 4) van 270 × 4.3 = 720 patiënten. De praktijk telde 4200 patiënten. De morbiditeit in de gehele praktijk bedroeg dus ± 17%.

HOOFDSTUK V

Beschouwingen

Inleiding

Het doel van deze studie is een nieuwe ziekteeenheid te beschrijven. Daartoe werden gegevens verzameld gedurende het epidemisch optreden van deze ziekte in 1956, voorzover dit in een huisartsenpraktijk mogelijk is en in de routine van de dagelijkse werkzaamheden kon worden opgenomen. Daarnaast werd enige literatuur bestudeerd. In dit hoofdstuk zullen de resultaten van het eigen onderzoek worden vergeleken met die van anderen. Achtereenvolgens zal de naam, de definitie, de geschiedenis, de aetiologie, het voorkomen, de epidemiologie, de pathologische anatomie, de ziektevormen, de symptomen, de pathogenese, de diagnose, de differentiaaldiagnose, de prognose, de behandeling en de prophylaxe aan een beschouwing worden onderworpen, waarmee is voldaan aan de gestelde opgave.

Naam

Een algemeen aanvaarde naam bestaat nog niet. Deze zal dan ook bedacht moeten worden. De benoeming van de ziekte door leken: „Vordense griep" in Nederland en „Trent Valleyfever" in Engeland is weinig gelukkig gekozen, omdat deze plaatsen niet het uitgangspunt van de epidemie zijn geweest. Juister zou zijn, in dezelfde gedachtengang voortredenerende, te spreken van „Ancona-koorts". Het is beter een ziekte te benoemen naar de voornaamste klinische symptomen. De sereuze meningitis en het exantheem springen als zodanig naar voren. In § 1, vierde gedeelte, hoofdstuk II braken wij dan ook een lans voor de door Gsell geïntroduceerde naam meningitis serosa exanthematica. Het is niet onmogelijk dat aetiologisch verschillende ziekten door deze naam gedekt gaan worden. Door de toevoeging „acuta" wordt deze mogelijkheid enigszins beperkt. Een exacte naam ontkomt niet aan een aetiologische verwijzing. Voluit zou deze dan kunnen luiden: meningitis serosa exanthematica acuta veroorzaakt door het E.C.H.O. type 9 virus. Taalkundig niet fraai, maar minder omslachtig ware: E.C.H.O. 9 meningitis.

De toekomst zal moeten uitwijzen of de E.C.H.O. 9 meningitis behoort tot een groep van exanthematische meningitiden, waartoe o.a. ook de door het E.C.H.O. type 6 virus verwekte meningitis mogelijk behoort. Het door Gsell [55] als meningitis serosa exanthematica vermelde ziektebeeld is

niet in overeenstemming met dat van de E.C.H.O. 9 meningitis. Mogelijk is het een derde candidaat voor een groep van exanthematische sereuze meningitiden.

Definitie

Uit de literatuur zijn ons geen definities bekend. In het volgende zal een poging worden gedaan een definitie op te stellen.

Uitgaande van de verwekker kan de ziekte worden gedefinieerd als de ziekte veroorzaakt door het E.C.H.O. type 9 virus.

Uitgaande van de kliniek en de epidemiologie kan eerst gezocht worden naar het naast hogere begrip. Het betreft dan een acute infectie-ziekte. De afdaling van deze abstractie naar de E.C.H.O. 9 meningitis kan geleid worden langs de weg van:

1. de relatie met andere ziekten, met name die met poliomyelitis,
2. de epidemiologie,
3. het ziektebeloop, met name de ziektevormen, de duur en de prognose en
4. de symptomatologie.

ad 1. Is de E.C.H.O. 9 meningitis een ziekte sui generis? De specifieke aetiologie staat wel vast. In het vijfde gedeelte van hoofdstuk II zijn wij tot het vermoeden gekomen dat er tussen de epidemische verbreiding van poliomyelitis-, coxsackie- en E.C.H.O.-virussen geen andere relatie bestaat dan hun begunstiging door dezelfde omstandigheden. Deze enterale virussen hebben echter zoveel gemeen dat Melnick [109] graag een tweede Darwin zich reisvaardig zou zien maken om de phylogenetische verwantschap van deze virussen te bestuderen. Het is wel zeker dat deze virussen dikwijls gemengde epidemieën veroorzaken. Dit neemt niet weg dat, zoals mede bleek uit ons eigen aetiologisch onderzoek, de bestudeerde ziekte uitsluitend betrekking heeft op een infectieziekte verwekt door het E.C.H.O. type 9 virus en niet geconditioneerd wordt door een ander agens.

Als eerste benadering kan dus gesteld worden dat het een ziekte sui generis betreft, verwant aan de door poliomyelitis-, coxsackie- en andere E.C.H.O.-virussen verwekte ziekten.

Ad 2. Onafhankelijk van de immunologische constellatie die aangetroffen werd bij de epidemie van 1956 in Europa, zijn als epidemiologische karakteristica te noemen:

de incubatietijd (5—19 dagen; gemiddeld 12,5 dag),
de besmettelijkheid,
de aard van de besmetting,
de gebondenheid aan het seizoen.

Als tweede benadering kan dus gesteld worden dat het een ziekte be-

treft, gekenmerkt door een incubatietijd van 5 tot 19 dagen, een duidelijke contagiositeit, een directe besmettingswijze en een voorkeur voor de zomermaanden.

Ad 3. Het ziektebeloop is benigne te noemen. De benoeming van de in deze studie voorgestelde ziektevormen is van beschrijvend karakter, zodat deze, wanneer zij in de definitie worden gebruikt, voor zichzelf spreken. Een aanduiding over de frekwentie van het voorkomen lijkt wel gewenst, temeer omdat de verdeling van de ziektevormen geen opmerkelijke relatie met de leeftijd vertoonde en daardoor verwacht kan worden dat een overeenkomstige verdeling ook van kracht zal zijn onder andere immunologische omstandigheden.

Als derde benadering kan dus gesteld worden, dat het een benigne ziekte betreft, meestal verlopende als een inapparente of enkele dagen durende abortieve infectie, in 10 à 20% van de gevallen echter verlopende als een één tot twee weken durende abacteriële meningitis.

Ad 4. Klinisch werd de ziekte gekarakteriseerd door een fasisch beloop van de temperatuur, een matig algemeen ziek-zijn, een rubeoliform exantheem bij kinderen, het voorkomen van conjunctivitis en lichtschuwheid, het voorkomen van herpangina en andere farynxafwijkingen, het weinig voorkomen van luchtweginfecties, het voorkomen van diarree en van gelokaliseerde myalgieën, het voorkomen van een aseptische meningitis met een hoog celgetal van de liquor cerebrospinalis en het in enkele gevallen voorkomen van encephalo-myelytische verschijnselen.

Samenvattend zou de definitie kunnen luiden:

Een zelfstandige acute infectieziekte,
veroorzaakt door het E.C.H.O. type 9 virus,
verwant aan de door poliomyelitis-, coxsackie- en andere E.C.H.O.-virussen verwekte ziekten,
epidemiologisch gekenmerkt door een incubatietijd van 5 tot 19 dagen, een duidelijke contagiositeit, een besmetting door direct contact en een voorkeur voor de zomermaanden,
klinisch gekenmerkt door goedaardigheid en uiteenlopende ziektevormen: meestal als een inapparente of enkele dagen durende abortieve infectie, in 10 à 20% van de gevallen echter als een 1 à 2 weken durende abacteriële meningitis verlopende,
symptomatologisch gekenmerkt door een dikwijls meerfasisch temperatuurbeloop, een meestal matig algemeen ziek-zijn, een rubeoliform exantheem bij kinderen, het voorkomen van conjunctivitis en lichtschuwheid, het voorkomen van herpangina en andere keelafwijkingen, het weinig op de voorgrond staan van luchtweginfecties, het voorkomen van diarree, het voorkomen van plaatselijke myalgieën, het voorkomen van sereuze meningitis met hoge celgetallen in de liquor en in sporadische gevallen van encephalo-myelitische verschijnselen.

Een ziektebeeld dat voldoet aan de hierboven gestelde definitie, werd elders dan in recente publicaties, bij het literatuuronderzoek niet gevonden. Deze recente publicaties hadden overwegend betrekking op waarnemingen, gedaan tijdens de epidemie van 1956 in Europa of op voorlopers daarvan. De geschiedenis valt tot nu toe samen met die van de Europese epidemie. Het is inderdaad een nieuwe ziekte in de zin van een buiten deze epidemie niet eerder herkende en beschreven ziekte. Is het ook een nieuwe ziekte in de zin van een door mutatie van een virus ontstaan nieuw aetiologisch agens? Hiertegen pleit, behalve het speculatieve karakter van dergelijke beschouwingen, vooral de gevonden regelmatige afneming van de morbiditeit met het toenemen van de leeftijd. Een scherpe daling laten deze cijfers niet zien, zodat hieruit niet besloten kan worden tot een periode waarin een dergelijke epidemie moet zijn voorgekomen. Het is echter op grond van deze cijfers wel waarschijnlijk dat de ziekte ook vroeger heeft geheerst. De epidemische verschijningsvorm kan daarbij van geheel ander karakter zijn geweest. Voor deze ziekte gelden vermoedelijk dezelfde factoren die een verandering van de epidemische verschijningsvorm van poliomyelitis hebben bewerkt. De toeneming van het interlocale en internationale verkeer is wellicht verantwoordelijk geweest voor het gelijktijdig in een groot deel van Europa optreden van een indrukwekkende epidemische verheffing van de E.C.H.O. 9 meningitis. Ook de verandering in de watervoorziening, die in de laatste halve eeuw een ingrijpende wijziging heeft ondergaan, kan een verstoring hebben veroorzaakt van een symbiotisch evenwicht in vroeger tijden. Tegen deze achtergrond bezien zouden vergelijkende studies over het voorkomen van enterale virussen in het drinkwater bij primitieve en moderne watervoorziening belangwekkend kunnen zijn.

Afgezien van de mogelijke verhulling van de ziekte in een ander epidemisch gewaad, is er een ander argument dat zo al niet pleit voor, dan toch de aandacht verdient bij overwegingen over het vroeger voorkomen van de ziekte. De onderzoekingen van SMADEL [103] en ADAIR et al. [104] hebben wel aangetoond dat tot betrekkelijk korte tijd geleden de meeste gevallen van abacteriële meningitis aetiologisch niet konden worden opgehelderd. Mutatis mutandis geldt dit in zekere mate ook voor exantheemziekten. Nu de virologie zich ontplooit en vele mogelijkheden heeft gekregen zou een organisatievorm voor de research van virusziekten gevonden moeten worden waarin ook de huisarts een plaats heeft, daar deze zich bevindt in de frontlinie van de bestrijding van epidemische ziekten en deze ziekten in het algemeen maar weinig doordringen naar de achterhoeden waarin specialisten hun werk verrichten.

Het verleden van de ziekte is duister, tot 1945. Sinds dit jaar zou de ziekte, zoals in § 3, eerste gedeelte van hoofdstuk II is aangehaald, in de omgeving van Ancona (Italië) endemisch heersen. Sporadische gevallen

van abacteriële meningitis konden in Duitsland sinds 1953 in verband met het E.C.H.O. type 9 virus worden gebracht. De eerste kleine epidemie die virologisch als een voorloper van de epidemie 1956 kon worden bevestigd is in Engeland in 1954 waargenomen. Zelf probeerden wij aannemelijk te maken dat ziektegevallen misschien al in 1954 en waarschijnlijk in de zomer van 1955 op grotere schaal in Nederland zijn voorgekomen, maar niet zijn herkend en zodoende zijn geslopen tussen de rubeola-meldingen. In 1956 heeft de ziekte in Engeland, Denemarken, Nederland, België, Oostenrijk, Frankrijk, Duitsland, Luxemburg en Zwitserland in ieder geval een uitgebreide epidemie te zien gegeven. Publicaties over ziektegevallen in 1957 zijn in de Europese literatuur tot dusverre niet verschenen. In onze praktijk namen wij in 1957 ook geen enkel ziektegeval meer waar. Wel zijn volgens VERLINDE deze infecties nog voorgekomen, getuige het isoleren van het E.C.H.O. type 9 virus in zijn laboratorium gedurende 1957.

Als een beschouwing over de geschiedenis van een epidemische ziekte mag besluiten met het openen van een perspectief op de directe toekomst, kan een mededeling van WILCOX en BRYNELSEN [111] daar aanleiding toe zijn. Zij rapporteren een kleine epidemie van een ziekte die voldoet aan de gestelde definitie. Deze epidemie werd waargenomen in de zomer van 1957 in Waupaca, Wisconsin, U.S.A. In 20 van de 68 gevallen werd een exantheem waargenomen. Op een uitzondering na kwam het exantheem uitsluitend voor bij kinderen onder de 15 jaar. Indien meer van dergelijke kleine epidemieën in Amerika zouden worden waargenomen, is het niet onmogelijk dat aan deze dezelfde betekenis moet worden toegekend als aan de kleinere epidemieën die in 1954 en 1955 in Europa zijn waargenomen. Deze hebben kennelijk de epidemie van 1956 voorbereid en hadden dus het karakter van een voorspel. Is na Europa Amerika aan de beurt? Zeker is dat het virus vaste voet heeft gekregen op het Amerikaanse continent: van juli tot september 1956 heerste een uitgebreide epidemie in Toronto (Canada) [115].

AETIOLOGIE

Aan het in hoofdstuk I weergegeven aetiologisch onderzoek kan pas enige waarde worden toegekend door het te plaatsen tegen de achtergrond van de uitgebreidere onderzoekingen in de literatuur. Als de laatste in hun geheel worden beschouwd is er geen twijfel meer mogelijk over de aetiologie van de ziekte. Het E.C.H.O. type 9 virus werd bij talloze epidemiepatiënten geïsoleerd uit de farynx, de darminhoud, het bloed en de liquor. VERLINDE [106] maakt ook melding van het kweken van dit virus uit het ruggemerg van een kind, dat stierf aan encephalo-myelitis. Voorts werd in eveneens talrijke gevallen een stijging gevonden van homologe antilichamen in gepaarde sera. Aan de door HUEBNER et al. [14] gestelde voorwaarde, dat bij het toeschrijven van een virusziekte aan een bepaald virus ook moet zijn voldaan aan het verwerven van een indruk over de virale

flora, komen enkele onderzoekingen ook tegemoet. Uit publicaties over het resultaat van alle ingezonden materiaal aan virologische laboratoria blijkt, dat in 1956 in Europa voornamelijk poliomyelitis- en E.C.H.O. type 9 virus werd aangetroffen. Daarnaast zijn een aantal gerichte controle-onderzoekingen gedaan, die nog eens de betekenis van het E.C.H.O. type 9 virus voor de ziekte onderstreepten. Tenslotte is aan de trias van Koch voldaan door de mededeling van een laboratorium-infectie.

Het epidemie-virus is volgens Wenner [110] niet identiek met de prototype (Hill) stam. Het is zelfs de vraag of het epidemie-virus wel behoort tot de E.C.H.O.-groep. Het valt buiten onze competentie over de klassificatie van het virus te schrijven. Bij ontbreken van een bindende uitspraak in de literatuur is het epidemie-virus op grond van zijn serologische verwantschap met het E.C.H.O. type 9 virus in deze studie E.C.H.O. type 9 virus genoemd.

Het E.C.H.O. type 9 virus geeft in een belangrijk deel van de gevallen slechts aanleiding tot inapparente infecties. Op grond van enkele waarnemingen betreffende het overbrengen van de infectie door gezonden, konden wij besluiten tot het voorkomen van gezonde virusdragers. Het aandeel van deze is enigszins te benaderen uit waarnemingen van Von Oldershausen [1] van een epidemie in een kindertehuis. Bij een achtste deel van de hier verblijvende kinderen werd een subklinisch ziektebeloop vastgesteld (bij rectaal onderzoek temperaturen boven de 37.5° C.). Vergelijken wij hiermee de morbiditeit in ons eigen materiaal van een overeenkomstige leeftijdsgroep (die der 1—5-jarigen) dan blijkt deze hiermee in overeenstemming: 12% van de 1—5-jarige kinderen van wie verondersteld werd dat zij met het virus contact zouden hebben gehad, werd niet herkenbaar ziek. Uit onze eigen bevindingen, zowel als uit die van Von Oldershausen zou dan ook kunnen blijken dat een achtste deel van de gevallen subklinisch verloopt. Het epidemie-virus is dus overwegend pathogeen voor de mens. Deze pathogeniteit is zeer gevarieerd. Het aandeel van de meningitische ziektevormen in een geëxponeerde groep bedroeg in ons materiaal voor alle leeftijdscategorieën ongeveer 9%. Von Oldershausen vond in genoemd kindertehuis 33% meningo-encephalitische ziektevormen. Het aandeel van de meningitische ziektevormen in het totaal aantal zieken bedroeg in ons materiaal 18%. Baumann et al. [5] vonden in een overeenkomstig onderzoek 16%. Voor een grove benadering kan gesteld worden dat het aandeel van de meningitisch verlopende infecties ongeveer even groot is als het aandeel van de subklinisch verlopende infecties en ongeveer een achtste deel van het totaal uitmaakt. Voor het overige zouden de inapparente en abortieve ziektevorm ieder een aandeel van drie achtste van het totaal kunnen worden toebedeeld. Hieruit blijkt, dat het virus duidelijk meningotroop (Verlinde) is. In 17 gevallen vonden wij bovendien een myalgie, dit is in 4% van het totaal aantal geëxponeerden.

Bij de verklaring van deze uiteenlopende pathogeniteit zal rekening gehouden moeten worden met het feit, dat de verdeling van de ziektevormen ongeveer dezelfde bleek voor alle leeftijdsgroepen. De door BAUMANN et al. in § 20 van het tweede gedeelte van hoofdstuk II opgesomde verklaringsmogelijkheden bevredigen niet. Zijn hypothese dat het E.C.H.O. type 9 virus mogelijk primair slechts minimaal neurotrope eigenschappen (bedoeld worden blijkbaar meningotrope eigenschappen) bezit, verklaart niet waarom de ene patiënt wel, de andere geen meningitis krijgt. Wanneer het virus zou zijn samengesteld uit varianten van welke de een minder, de ander meer meningotroop is, zou verwacht mogen worden dat de secundaire gevallen in een gezin volgens dezelfde ziektevorm zouden verlopen. Dit was niet in het minst het geval. Wanneer de infectiedosis een rol zou spelen, zouden uitwendige omstandigheden een correlatie moeten tonen met de morbiditeit. Dit werd inderdaad aangetoond in hoofdstuk IV. De invloed van de uitwendige omstandigheden was echter niet groot genoeg om met de hypothese van een uiteenlopende infectiedosis de variaties in het ziektebeloop te verklaren. Bij de beschouwingen over de pathogenese zal hierover verder worden uitgeweid. Naast de factor van de variatie van de infectiedosis kan aan de van individu tot individu uiteenlopende ontvankelijkheid voor het virus en de evenzeer variërende snelheid waarmee antistoffen worden gevormd en afgegeven een rol worden toegekend. Het zal daarbij blijken dat er een wetmatigheid lijkt te bestaan voor de penetratie van het virus in het menselijk organisme. Vermoedelijk bestaat een dergelijke wetmatigheid ook voor andere infectieziekten. Dat deze naar voren komt bij deze ziekte is een gevolg van kwantitatief waarneembare facta. Aldus gesteld onderscheidt de ziekte zich niet van enige andere infectieziekte. Het virus is uitgesproken meningotroop maar krijgt niet altijd de gelegenheid zijn potenties ten volle te ontplooien. De rol van de „stille Feiung" kan worden ontzenuwd. Wanneer deze geheimzinnige factor aanwezig was, zou te verwachten zijn geweest dat de verdeling van de ziektevormen in de loop van de epidemie een wijziging zou ondergaan. In § 2 van het vijfde gedeelte van hoofdstuk IV werd aangetoond, dat dit niet plaats vond.

VÓÓRKOMEN

Een beschouwing is alleen mogelijk over het vóórkomen van de ziekte gedurende deze bijzondere epidemie.

Wat de *verdeling naar de geslachten* betreft, blijkt uit de literatuurgegevens een duidelijke voorkeur voor het mannelijk geslacht. Behalve de resultaten van BAUMANN et al. hebben alle publicaties betrekking op meningitisgevallen die in een ziekenhuis werden opgenomen. Vooral uit de Duitse literatuur blijkt een opvallende voorkeur voor het mannelijk geslacht. De meeste van deze publicaties geven een verhouding 2,5 : 1 op. Daarnaast spreken ongeveer evenveel publicaties over een gelijke verdeling. Wanneer

de cijfers echter worden bestudeerd is ook in alle andere publicaties een licht overwicht van het mannelijk geslacht vast te stellen. Wanneer onze resultaten in dit licht worden bezien, blijkt er voor de meningitische en abortieve ziektevorm eveneens enige tendentie waar te nemen van een verschuiving ten gunste van het mannelijk geslacht. Voor de inapparente ziektevorm echter geldt duidelijk het omgekeerde. Een andere verklaring voor dit verschijnsel dan dat het mannelijk geslacht blijkbaar meer vulnerabel is, moeten wij schuldig blijven.

Wat de *verdeling naar de leeftijden* betreft stemmen alle publicaties wel overeen in een voorkeur voor kinderen en jonge volwassenen. Zelf vonden wij een top bij de 1—5-jarigen en een regelmatige afname van de morbiditeit bij het stijgen van de leeftijd. De verdeling van de ziektevormen over het totaal aantal zieken per leeftijdsgroep was voor de meningitische ziektevorm ongeveer gelijk in alle groepen. Voor de beide andere ziektevormen lag het accent bij de $<$ 16-jarigen op het abortieve, en bij de $>$ 16-jarigen op het inapparente ziektebeloop.

Constitutionele eigenschappen als lengte en diktegroei bleken geen invloed te hebben op de morbiditeit, noch op de verdeling van de ziektevormen. Wel bleken in de anamnese van het half jaar vooraf gaande aan de eerste ziektedag bij patiënten met meningitisch ziektebeloop meer luchtweginfecties voor te komen dan in die van de patiënten met abortief ziektebeloop. Bij deze laatste ook weer meer dan bij inapparent ziektebeloop. Hieruit werd besloten dat een individueel verschillende constitutionele weerstand tegen infectieziekten mede bepalend is geweest voor de beloopsvorm van de ziekte.

Aanwijzingen werden verkregen dat *aangeboren defecten* de kans op een ernstiger ziektebeloop enigszins vergrootten.

In tegenstelling tot de bevindingen van HOOGENDOORN et al. [59] kwamen wij tot de slotsom dat de *maatschappelijke welstand* een gunstige invloed had op de morbiditeit en het ziektebeloop. Bij een betere algemene *hygiënische toestand* bleek de morbiditeit eveneens enigszins te dalen. De *gezinsgrootte* had enige invloed. Naarmate het gezin groter was steeg de morbiditeit en was het zicktebeloop ook wat ernstiger. De *woondichtheid* had in ons materiaal geen invloed, wel de *aard van de woning:* in de flatwoningen was het ziektebeloop iets ernstiger en de morbiditeit wat groter dan in andersoortige woningen.

Betreffende de *gebondenheid aan het seizoen* is er in de literatuur een grote overeenstemming. In enkele publicaties wordt de top van de seizoenscurve in juli gemeld, in andere in augustus of september. ROTEM [54] maakt een onderscheid voor de stad (Leicester), waar de top in augustus werd bereikt, en voor het platteland, waar deze in oktober pas werd

bereikt. De door ons waargenomen top in de derde week van juli 1956 werd ook door enkele andere Nederlandse huisartsen genoemd.

EPIDEMIOLOGIE

Voor de *incubatietijd* wordt in de literatuur opgegeven dat deze 4 tot 15 dagen bedraagt. Onze bevindingen waren: 5 tot 19 dagen met een top bij 10 dagen en een bij 16 dagen. Gemiddeld bedroeg deze 12,5 dag. De tijd verstrijkende tussen de eerste ziektedagen van secundair zieken en de eerste ziektedag van het primaire ziektegeval in een gezin liep in ons materiaal uiteen van 3 tot 25 dagen met een top bij 6 dagen en een bij 8, 9, 10 en 11 dagen. Hieruit werd besloten dat de patiënten al 4 tot 5 dagen besmettelijk zijn voor de eerste ziektedag. Tot een *besmettelijkheid in het incubatiestadium* is ook besloten door HOOGENDOORN et al., die van isolatie van de patiënten geen nut zagen.

Het percentage virus-isolaties was het hoogst op de derde ziektedag, zowel voor de keel- als voor de rectum-uitstrijken. Dit is in overeenstemming met het ziektebeloop dat (afhankelijk van de ziektevorm) van de 1e tot de 5e ziektedag het hoogtepunt bereikte. Zoals in hoofdstuk II reeds is gemeld, werd het epidemie-virus in één geval tot de 28e ziektedag door LENNARTZ et al. uit de faeces gekweekt. Dit wil niet zeggen dat de duur van de besmettelijkheid altijd zo lang is.

Uit de bevinding dat het percentage virus-isolaties correleerde met de ernst van de ziekte is omgekeerd te besluiten dat de ernstiger zieken meer besmettingsgevaar opleveren.

Zowel uit de literatuur als uit onze eigen studie blijkt, dat de *besmetting* in hoofdzaak door direct contact tot stand kwam. Bij een analyse van de omstandigheden waarbij de besmetting tot stand gekomen moest zijn, bleek dat het contact gewoonlijk van langere duur was. Wat het aandeel van de druppeltjes-infectie en dat van de faecale infectie is geweest, is moeilijk te achterhalen. Bij de frekwentie-analyse van de symptomen bleek diarree aanzienlijk vaker voor te komen bij zuigelingen dan bij kinderen en volwassenen. De zuigelingeninfectie is dan ook wellicht overwegend tot stand gekomen via een enterale porte d'entrée door faecaal of met speeksel verontreinigd voedsel, terwijl bij de ouderen de farynx-afwijkingen de uitdrukking zouden kunnen zijn van een overwegend aërogene besmetting. Bij de beschouwing van de pathogenese zal hierover nog worden geschreven.

In het verloop van de epidemie deden in die gezinnen zich het eerst ziektegevallen voor die de meeste sociale contacten hadden. Dit verklaart ook dat *de top* in een stad eerder is bereikt dan op het platteland. De poliomyelitistop werd in Vlaardingen in 1956 pas in september 1956 bereikt. Een argument temeer voor het eigen karakter van beide ziekten. Overigens is het later voorkomen van deze top ook te begrijpen: het poliomyelitis virus beperkte zich hoofdzakelijk tot de kleine kinderen ter-

wijl het E.C.H.O. type 9 virus ook volwassenen tot gastheer had. Door dit kwantitatieve overwicht laat het zich indenken dat een snellere verspreiding van het E.C.H.O. type 9 virus mogelijk was. Het blijft een raadsel waarom het epidemisch optreden 's winters sluimert. Het afnemen van de infecties na juli is verklaarbaar door aan te nemen dat het epidemie-virus bij zijn verspreiding stuitte op immune gastheren. In juli was een zekere mate van verzadiging opgetreden. Er is geen andere reden te bedenken waarop de top niet later is gevallen, hetgeen elders voor dit virus wel het geval was. De verheffingen in de week ingaande 7 september 1956 en 16 november 1956 konden evenmin verklaard worden. Het maandelijks overzicht der weersgesteldheid in Nederland [112] werd geraadpleegd. Een relatie met de luchtdruk, de temperatuur, de zonneschijn, enzovoort werd niet gevonden. Het enige opvallende was dat in het tweede halfjaar van 1956 3 magnetische stormen werden waargenomen, achtereenvolgens op 24 augustus, 8 september en 14 november. De beide laatste vielen dus samen met het begin van deze verheffingen. Conclusies zouden wij hieraan niet graag verbinden.

Over de *verbreiding van de epidemie* is reeds geschreven onder het hoofd „geschiedenis". Epidemieën van kleinere omvang, enkele jaren voorafgaande aan de grote epidemie, lijken de grote sprong voor te bereiden. De aanloop wordt in de zomermaanden genomen, zoals ook bleek uit het literatuuroverzicht van de seizoensverdeling van de „voorbereidende" epidemieën.

De omvang van de epidemie 1956, met andere woorden de *morbiditeit,* was imponerend. De morbiditeit in een kindertehuis was volgens Von Oldershausen 100%. Wij berekenden de morbiditeit in de gezinnen waar de ziekte heerste en kwamen tot 62%. Baumann et al., die eveneens alle ziektevormen in hun becijfering betrokken, berekenden een morbiditeit in alle besmette gezinnen van 55%. In het dorp van 900 inwoners waar zij hun waarnemingen verrichtten, werden ± 150 inwoners ziek. Dit is 16,7% en komt overeen met de morbiditeit in onze praktijk die wij berekenden op ± 17%. Ook het morbiditeitscijfer in een vluchtelingenkamp dat Trüb en Posch vermelden (14,46%) komt hiermee enigszins overeen. De vergelijking van morbiditeitscijfers wordt bemoeilijkt doordat veel auteurs geen melding maken van de ziektevormen waarop hun cijfers betrekking hebben. Sterk afwijkend van de reeds vermelde morbiditeitscijfers is de door Trüb en Posch genoemde morbiditeit van 54% in een dorp in de omgeving van Düsseldorf en de door Hoogendoorn et al. berekende morbiditeit in één huisartsenpraktijk, die 5,1% bedroeg. Bij een weloverwogen benadering van het aantal gevallen van abacteriële meningitis in een industriestad in de omgeving van Düsseldorf berekenen Trüb en Posch dit op 1% van de bevolking. De epidemie van aseptische meningitis in 1955 door Garnett et al. waargenomen en achteraf aetiologisch onder dezelfde noemer gebracht als de grote epidemie van 1956, omvatte 130

personen van een gesloten populatie van ± 5500 inwoners (in East Suffolk). Dit is een morbiditeit van ± 2,4%. Het komt dicht bij onze berekening van het aantal meningitische vormen: deze maakten 18% uit van het totaal aantal ziektegevallen; bij een totale morbiditeit van 17% zou het aantal als een meningitis verlopende gevallen dus 3% hebben bedragen. Een objectieve controle van deze becijferingen is mogelijk door het onderzoek van WOHLRAB en HÖPKEN die bij ruim 30% van de 1- tot 14-jarige kinderen uit Neder-Saksen immuunstoffen vonden tegen het epidemievirus in de periode na de epidemie. Voor een vergelijking moet dan de morbiditeit berekend worden van de 1- tot 14-jarigen. Deze bedroeg in de besmette gezinnen voor de 1—5-jarigen in ons materiaal 88% en voor de 6—15-jarigen 62%. Voor de groep 1—15-jarigen tezamen was de morbiditeit in de besmette gezinnen 78,3%. Bij doorberekening van dit percentage is de morbiditeit van de 1—15-jarigen in de gehele practijk 20% geweest gedurende het jaar 1956. Indien de immuniteitsverhoudingen in Vlaardingen na de epidemie vergelijkbaar zouden zijn met die van de populatie van Neder-Saksen, zou dit betekenen, dat ± 50% van de ziektegevallen ons is ontgaan, dan wel zich hebben voorgedaan in de jaren voorafgaande aan 1956.

PATHOLOGISCHE ANATOMIE

In de literatuur werden hierover geen gegevens gevonden behalve bij VERLINDE [106], die over de resultaten van experimenten op apen een voorlopige mededeling deed. Aanleiding was de isolering van E.C.H.O. type 9 virus uit de darminhoud en het aseptisch verwijderde ruggemerg van een kind dat overleed aan encephalitis. Een ander E.C.H.O. virus, type 2, werd eveneens geïsoleerd uit het ruggemerg van een patiënt (overleden onder het beeld van een bulbospinale vorm van poliomyelitis) door STEIGMANN et al. (geciteerd van BAUMANN et al. [5]). In het bedoelde onderzoek van VERLINDE werden twee epidemiestammen, waarvan de ene wel, de andere niet pathogeen was voor zuigelingen-muizen, onderzocht op hun pathogeniteit voor Cynomolgus-apen. Alleen bij met cortison behandelde apen traden klinische verschijnselen op. De stam die pathogeen was voor zuigelingen-muizen veroorzaakte paralyse. Histologisch onderzoek van vier van deze apen bracht een uitgebreide lymfocytaire meningitis aan het licht, die practisch het gehele centrale zenuwstelsel bedekte. Bovendien werden in verschillende niveaux van het ruggemerg perivasculaire infiltraten gevonden, die voornamelijk bestonden uit mononucleaire cellen, een meer of minder diffuse of locale glia-proliferatie en kleine leucocytenophopingen, in het bijzonder in de voorhoorns, maar ook rondom het centrale kanaal en zelfs in de achterhoorns. Hoewel enkele zenuwcellen degeneratieve veranderingen en neuronophagie vertoonden, leken de meeste cellen normaal. Soortgelijke laesies werden gevonden, hoewel in mindere mate, in verschillende delen van de hersenen.

ZIEKTEVORMEN

Over het kwantitatieve overwicht van niet-meningitische ziektevormen gedurende de epidemie 1956 in Europa, bestaat in de literatuur wel overeenstemming. Alleen BAUMANN et al. [5] geven cijfers: 84% van het aantal zieken zouden een niet-meningitisch ziektebeloop hebben vertoond. In ons eigen materiaal was dit bij 82% van de zieken het geval. De relatie van deze ziektevormen met leeftijd en geslacht is reeds ter sprake gekomen onder „voorkomen".

Een beschrijving van de niet-meningitische ziektevormen ontbreekt nagenoeg in de literatuur. Daarom zullen hier de ziektebeelden van de onderscheiden vormen, zoals deze in hoofdstuk III werden geanalyseerd, worden samengevat.

De indeling in inapparente, abortieve en meningitische beloopsvormen voldeed ten zeerste. Op niet-geforceerde wijze vielen vrijwel alle ziektegeschiedenissen binnen het kader van een van deze drie in § 6 van het derde gedeelte van hoofdstuk I beschreven ziektevormen.

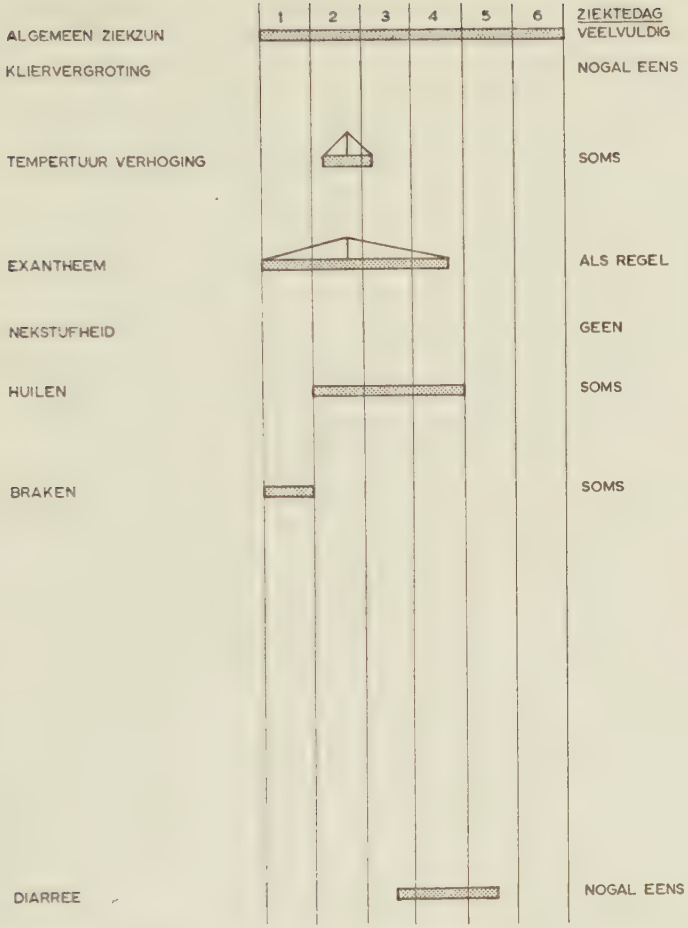
In de figuren 27 tot en met 35 zijn de ziektebeelden van de drie ziektevormen voor zuigelingen (kleiner dan 1 jaar), kinderen (1—16 jaar) en volwassenen (ouder dan 16 jaar) afzonderlijk overzichtelijk weergegeven.

Als aanduiding voor de frekwentie van het voorkomen van symptomen wordt gebruikt:

bij een frekwentie van 1— 25%: soms,
bij een frekwentie van 16— 50%: nogal eens,
bij een frekwentie van 51— 75%: veelvuldig en
bij een frekwentie van 76—100%: als regel.

De *inapparente vorm* bij zuigelingen (zie figuur 27) was gekenmerkt door een exantheem gedurende de eerste drie à vier ziektedagen. Veelvuldig vertoonden de patiëntjes algemene ziekteverschijnselen zoals een slechte eetlust, neiging tot spugen, onrust en een bleek uiterlijk gedurende de eerste zes ziektedagen. Er was nogal eens een polymicroadenie te constateren, evenals diarree. Soms was er de tweede ziektedag subfebriele temperatuur. Soms ook braakten de zuigelingen de eerste ziektedag en huilden zij de volgende dagen.

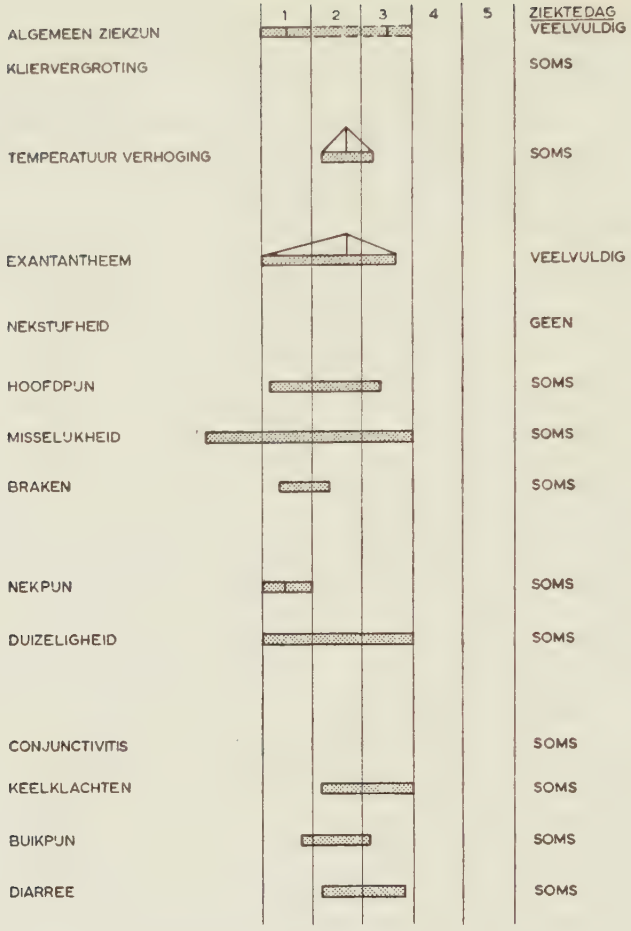
Bij kinderen was de inapparente ziektevorm (zie figuur 28) gekenmerkt door het veelvuldig voorkomen van een exantheem gedurende de eerste drie ziektedagen en algemene ziekteverschijnselen gedurende een tot drie ziektedagen, zoals moeheid en slechte eetlust. Nekstijfheid kwam niet voor. Wel soms subfebriele temperatuur op de tweede ziektedag, hoofdpijn gedurende de eerste twee à drie ziektedagen, die voorafgegaan en begeleid werd door misselijkheid en braken op de 1e à 2e ziektedag. Soms ook klaagden de kinderen over nekpijn op de eerste en duizeligheid gedurende de eerste drie ziektedagen. Soms ook werd conjunctivitis en polymicroade-



Figuur 27. Ziektediagram van inapparente vorm bij zuigelingen.

nie geconstateerd. Keelklachten en diarree kwamen soms voor op de 2e en 3e ziektedag. De laatste werd soms voorafgegaan door buikpijn.

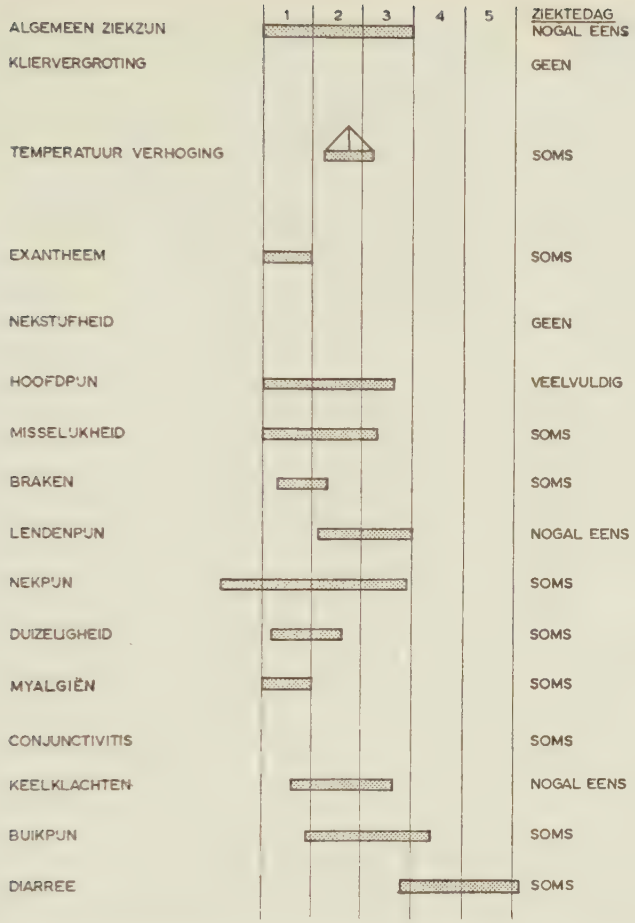
Bij volwassenen was de inapparente ziektevorm (zie figuur 29) gekenmerkt door het veelvuldig voorkomen van hoofdpijn gedurende de eerste drie ziektedagen en het nogal eens bestaan van tekenen van algemeen ziekzijn zoals moeheid, slechte eetlust en een griepgevoel, terwijl de patiënten er bleek uitzagen. Zij konden echter wel hun werk blijven doen. Ook over lendenpijn werd gedurende de 3e en 4e ziektedag nogal eens geklaagd. Nekstijfheid en kliervergrotingen werden niet gevonden. Soms was een exantheem op de eerste ziektedag aanwezig en hadden de patiënten de tweede ziektedag subfebriele temperatuur. Misselijkheid, braken,



Figuur 28. Ziektediagram van inapparente vorm bij kinderen.

nekpijn en duizeligheid kwamen vooral gedurende de eerste ziektedag soms voor, evenals myalgieën in gelocaliseerde spieren. De nogal eens bestaande keelklachten culmineerden op de derde ziektedag. Diarree kwam soms voor op de 4e en 5e ziektedag en werd soms enkele dagen tevoren aangekondigd door buikpijn.

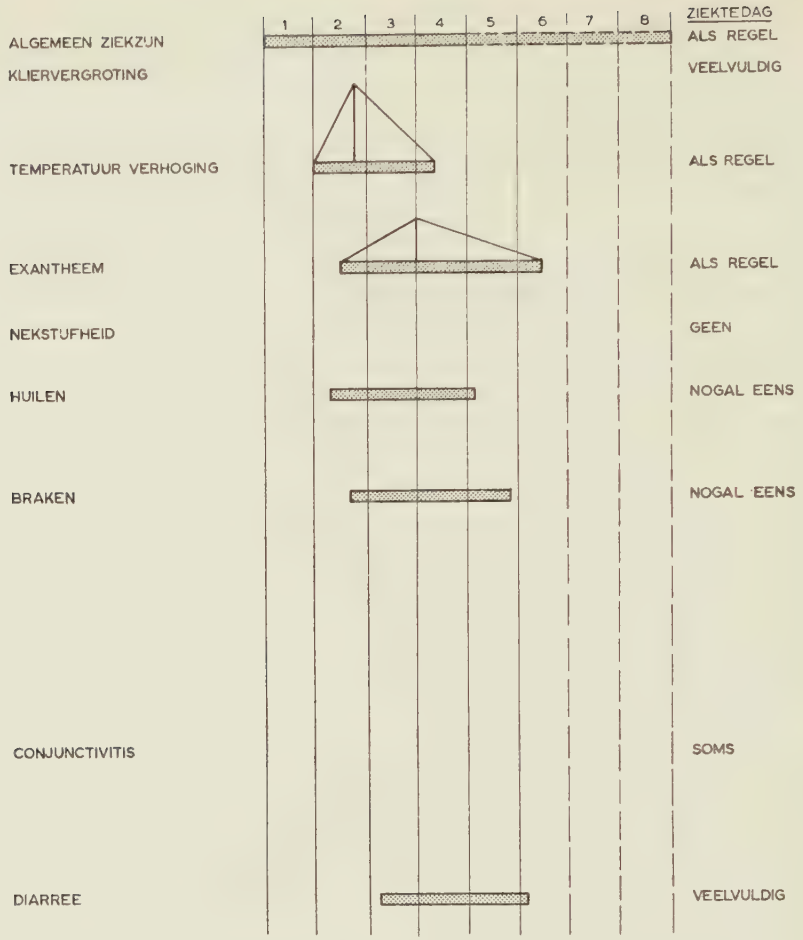
De *abortieve ziektevorm* bij zuigelingen (zie figuur 30) werd als regel gekenmerkt door een algemeen ziekzijn van 4 tot 8 dagen, dat zich openbaarde door slechte eetlust, spugen, slaperigheid en een bleek uiterlijk. Een monofasisch temperatuurbeloop was eveneens regel, waarbij de temperatuur op de tweede ziektedag begon en tevens zijn maximum hoogte bereikte (gemiddeld 38.6° C.). Als regel begon het 3 à 4 dagen durende



Figuur 29. Ziektediagram van inapparente vorm bij volwassenen.

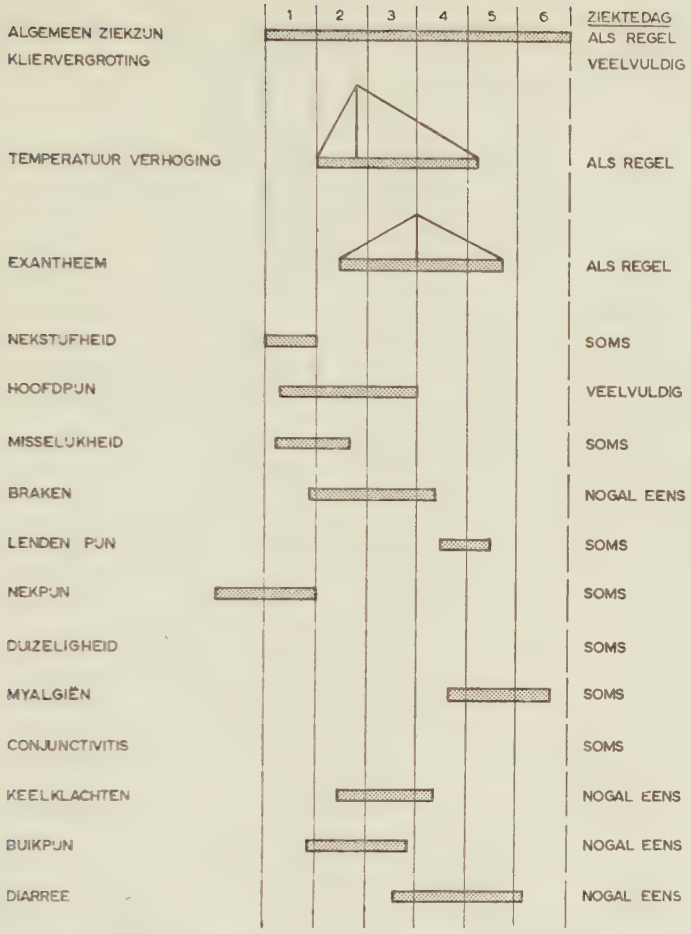
exantheem op de tweede ziektedag en bereikte zijn maximum uitbreiding op de 3e à 4e ziektedag. Veelvuldig kon polymicroadenie worden vastgesteld. Ook hierbij kwam diarree veelvuldig voor, gemiddeld van de 3e tot de 6e ziektedag. Nekstijfheid werd niet geconstateerd. Van de 3e tot de 5e ziektedag kwamen braken en hardnekkig huilen nogal eens voor. Soms werd conjunctivitis gezien.

Bij kinderen werd de abortieve ziektevorm (zie figuur 31) gekenmerkt door het als regel optreden van algemene ziekteverschijnselen, zoals moeheid, slaperigheid, slechte eetlust, een bleek uiterlijk en nachtelijke onrust gedurende de eerste 6 ziektedagen. Als regel begon een monofasisch temperatuurbeloop op de tweede ziektedag en bereikte deze dag tevens zijn



Figuur 30. Ziektediagram van abortieve vorm bij zuigelingen.

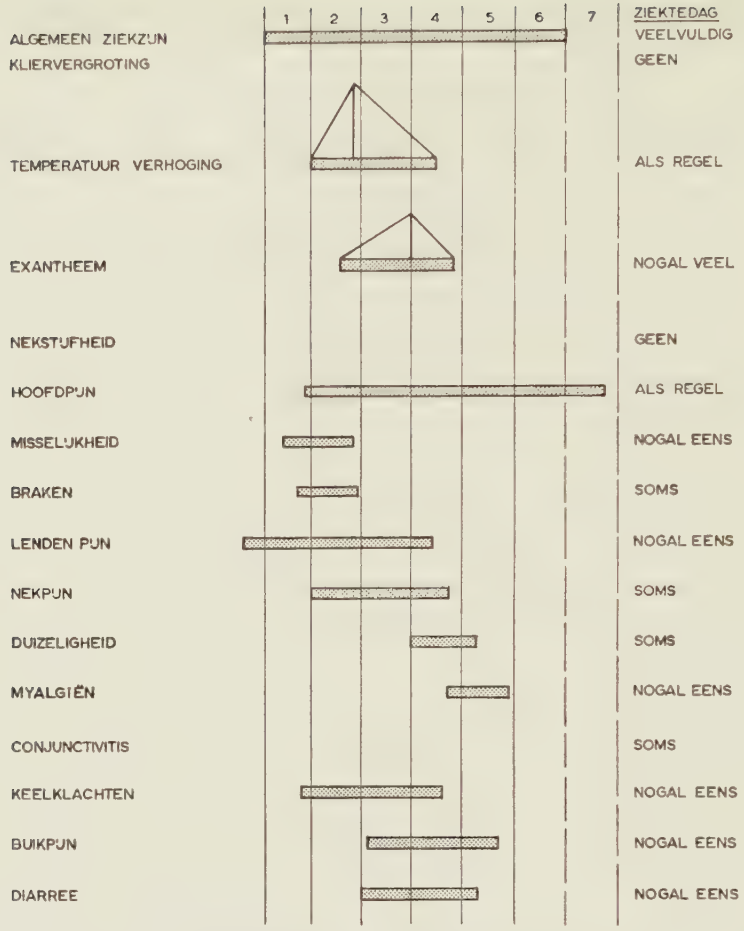
hoogtepunt (gemiddeld 38.6° C.). De koorts was na de 5e ziektedag verdwenen. Parallel met het temperatuurbeloop trad als regel het exantheem op, dat echter zijn maximum bereikte op de 3e à 4e ziektedag. Een lichte nekstijfheid werd in het begin der ziekte soms waargenomen. Veelvuldig werd over hoofdpijn geklaagd gedurende de eerste drie ziektedagen. Polymicroadenie werd ook veelvuldig geconstateerd. Braken kwam nogal eens voor, gelijktijdig met de hoofdpijnklachten. Keelklachten, die eveneens nogal eens voorkwamen, bereikten de 3e ziektedag gewoonlijk hun hoogtepunt. De 4e en 5e ziektedag kwam diarree nogal eens voor. Deze werd gewoonlijk voorafgegaan door enkele dagen van buikpijnklachten. Soms werden in het begin van de ziekte klachten over nekpijn en misselijkheid



Figuur 31. Ziektediagram van abortieve vorm bij kinderen.

vernomen. Lendenpijn kwam soms voor in de tweede helft van de ziekte. Duizeligheid en conjunctivitis kwamen eveneens soms voor. Een myalgie werd soms vastgesteld op de 5e à 6e ziektedag.

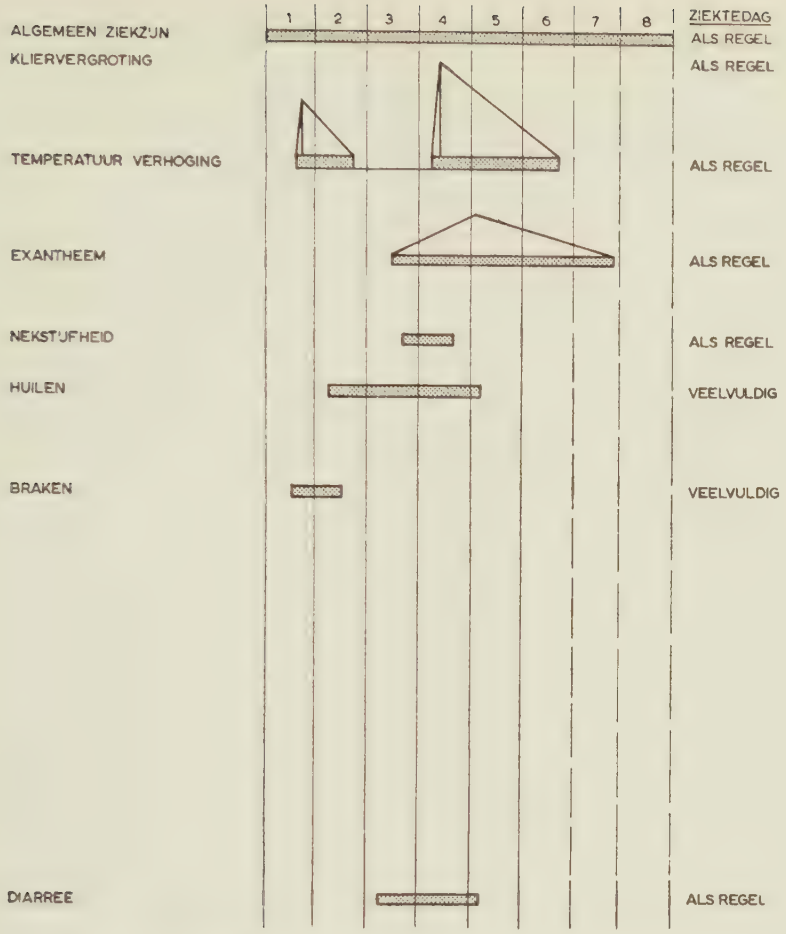
Bij de volwassenen was het abortief ziektebeloop (zie figuur 32) gekenmerkt door het als regel optreden van hoofdpijnklachten gedurende ± 1 week. Een kort monofasisch temperatuurbeloop dat op de tweede ziektedag het hoogtepunt bereikte (gemiddeld 38.6° C.) was eveneens regel. Veelvuldig uitte zich het algemeen ziek zijn door een algemeen ziektegevoel, moeheid, loomheid, gebrekkige eetlust, rugpijn en een bleek uiterlijk gedurende de eerste zes ziektedagen. Nekstijfheid werd niet waargenomen. Een gemiddeld twee dagen durend exantheem werd nogal eens



Figuur 32. Ziektediagram van abortieve vorm bij volwassenen.

waargenomen op de 3e en 4e ziektedag. Misselijkheid trad nogal eens op gedurende de 1e of 2e ziektedag en voerde soms tot over de braakdrempel heen. Over lendenpijn werd gedurende de eerste 3 à 4 dagen ook nogal eens geklaagd. Keelklachten kwamen ook nogal eens voor gedurende de 2e en 3e ziektedag. Diarree en buikpijn werden nogal eens vastgesteld op de 3e en 4e ziektedag. Een gelocaliseerde myalgie werd op de 5e ziektedag nogal eens vastgesteld. Soms kwam nekpijn voor gedurende de 2e tot en met de 4e ziektedag. Over duizeligheid werd soms op de 4e ziektedag geklaagd. Conjunctivitis kwam soms voor. Polymicroadenie niet.

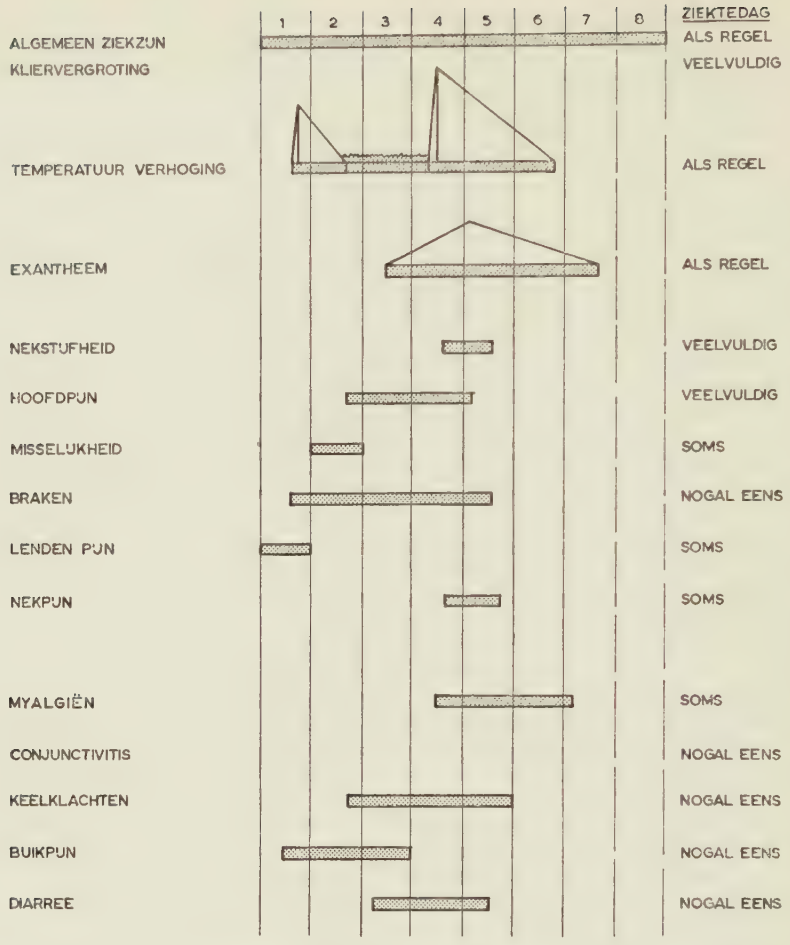
Het *meningitisch ziektebeloop* bij zuigelingen (zie figuur 33) werd gekenmerkt door het als regel voorkomen van tekenen van algemeen ziekzijn



Figuur 33. Ziektediagram van meningitische vorm bij zuigelingen.

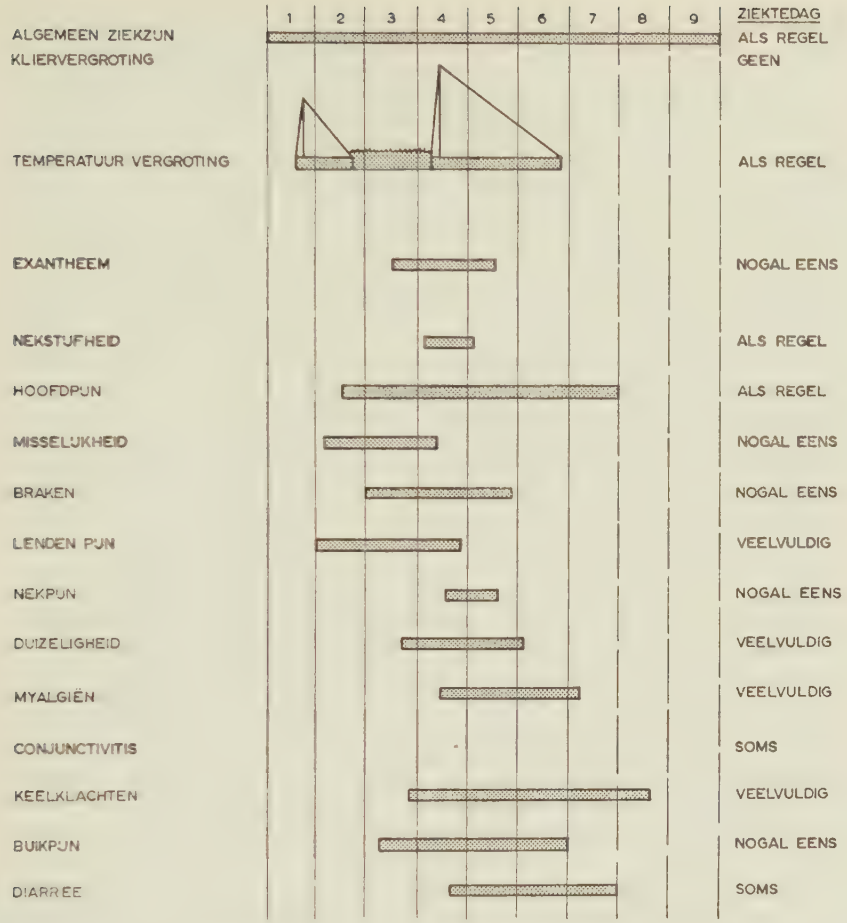
zoals een bleek uiterlijk, huilerigheid en het ontbreken van lachen gedurende de eerste 8 ziektedagen. Als regel werd een polymicroadenie geconstateerd. Een exantheem kwam als regel voor van de 4e tot en met de 7e ziektedag en bereikte het hoogtepunt op de 5e ziektedag, even na het bereiken van het tweede koortsmaximum. Als regel kwam een meerfasisch temperatuurbeloop voor, dat op de eerste en de 4e ziektedag een top vertoonde (respectievelijk gemiddeld van 38.3° C. en 39° C.). Nekstijfheid werd als regel vastgesteld op de 4e ziektedag. Diarree werd als regel waargenomen op de 3e à 4e ziektedag. Veelvuldig kwam braken voor op de 1e à 2e ziektedag, en hardnekkig huilen op de 3e en 4e ziektedag.

Bij kinderen werd het meningitisch ziektebeloop (zie figuur 34) geken-



Figuur 34. Ziektediagram van meningitische vorm bij kinderen.

merkt door het als regel optreden van algemene ziekteverschijnselen gedurende de eerste 8 ziektedagen. Als regel kwam ook een meerfasisch temperatuurbeloop voor met toppen op de 1e en 4e ziektedag. Een exantheem was eveneens regel. Het begon op de 3e ziektedag en duurde gemiddeld 4 dagen. Het hoogtepunt van het exantheem werd bereikt op de 4e à 5e ziektedag. Nekstijfheid werd veelvuldig vastgesteld op de 4e à 5e ziektedag. Over hoofdpijn werd veelvuldig geklaagd gedurende de 3e en 4e ziektedag. Polymicroadenie werd eveneens veelvuldig vastgesteld. Braken kwam in de eerste helft van de ziekte nogal eens voor. Hetzelfde gold voor conjunctivitis. Ook keelklachten en diarree, de laatste voorafgegaan door buikpijnklachten, kwamen gedurende de 3e, 4e en 5e ziektedag nogal



Figuur 35. Ziektediagram van meningitische vorm bij volwassenen.

eens voor. Soms werden klachten geuit over misselijkheid (2e ziektedag), lendenpijn (1e ziektedag) en nekpijn (5e ziektedag). Een gelocaliseerde myalgie werd soms vastgesteld op de 5e en 6e ziektedag.

Tenslotte werd de meningitische ziektevorm bij volwassenen (zie figuur 35) gekenmerkt door het als regel optreden van algemene ziekteverschijnselen gedurende de eerste 9 ziektedagen. Als regel was er een meerfasisch temperatuurbeloop met toppen o.a. op de 1e en 4e ziektedag. Nekstijfheid werd als regel waargenomen op de 4e ziektedag. Hoofdpijn was als regel aanwezig van de 3e tot en met de 7e ziektedag. Veelvuldig werd over lendenpijn (gedurende de 2e tot en met de 4e ziektedag) en duizeligheid (gedurende de 4e en 5e ziektedag) geklaagd. Keelklachten kwamen even-

eens veelvuldig voor gedurende de tweede helft van de ziekte. Een gelocaliseerde myalgie werd op de 5e en 6e ziektedag veelvuldig waargenomen. Polymicroadenie werd niet gevonden. Een kortdurend exantheem werd op de 4e ziektedag nogal eens gezien. Braken kwam op de 3e tot en met de 5e ziektedag nogal eens voor, voorafgegaan door misselijkheid. Over nekpijn werd op de 5e ziektedag nogal eens geklaagd. Buikpijn kwam gedurende de 3e tot en met de 6e ziektedag nogal eens voor, soms gevolgd door diarree. Conjunctivitis kwam soms voor.

De symptoom-frekwentie van de meningitische vormen, zoals deze uit eigen materiaal werd gevonden, komt over het algemeen wel overeen met die uit de literatuur. Dit maakt het aannemelijk, dat de gegeven beschrijving van de inapparente en abortieve ziektevormen, waarvoor geen vergelijking met resultaten van anderen mogelijk was, juist is.

Naast de reeds beschreven drie ziektevormen werd nog een vierde ziektevorm onderscheiden: de meningitisch-myalgische vorm. Deze onderscheiding gaat van een ander gezichtspunt uit. De mate van penetratie (zie „pathogenese") van het virus in het organisme met betrekking tot de op de voorgrond tredende meningotropie van het virus, was bepalend voor het ontstaan van inapparente, abortieve of meningitische ziektevormen. Het zou voor de hand liggen als vierde ziektevorm een meningo-encephalitische ziektevorm te onderscheiden. Ons materiaal leverde hiertoe echter niet voldoende aanknopingspunten op. Wel werden vooral bij meningitisch ziektebeloop herhaalde malen gelocaliseerde myalgieën aangetroffen. Om de aandacht niet uitsluitend te fixeren op de viscero- en meningotropie van het E.C.H.O. type 9 virus werd een meningitisch-myalgische vorm onderscheiden. Voor een potentiële pantropie van het virus pleit ook het aantreffen van een orchitis bij één van onze patiënten.

Symptomen

Het begin van de ziekte was als regel peracuut. Bij ± 13% van onze patiënten bestonden *prodromi* zoals slechte eetlust, prikkelbaarheid, misselijkheid en hoofdpijn gedurende 3 tot 8 dagen. Deze bevindingen stemmen overeen met de literatuurgegevens van hen die studie maakten van het ziektebeeld.

De gevonden correlatie tussen *temperatuurbeloop* en ziektevorm wordt in de literatuur niet genoemd. Toch was deze opmerkelijk: 95% van de patiënten met inapparent ziektebeloop had geen koorts. Een monofasisch temperatuurbeloop werd gezien bij 90% van de patiënten met abortief ziektebeloop. Van de patiënten met meningitisch ziektebeloop hadden 4% geen koorts, 22% een monofasisch, 46% een difasisch, 15% een trifasisch en 13% een meer dan trifasisch temperatuurbeloop. De laatste verdeling stemt wel overeen met de literatuurgegevens wanneer rekening gehouden wordt met het feit, dat in een aantal gevallen de eerste temperatuurverhoging door tussentijdse ziekenhuisopname aan sommige onder-

zoekers is ontgaan. De mededelingen over de gemiddelde hoogte van de koorts stemt overeen met onze bevindingen. De gemiddelde duur van het latentiestadium wordt in het algemeen in de literatuur op twee à drie dagen berekend. Wij vonden 1,6 dag. Dit kan een gevolg zijn van de berekening. Wij gingen uit van het gemiddelde aantal dagen tussen de dagen met koortstoppen. Indien de afstand tussen twee toppen wordt genomen komt er nog ± 1 dag bij. De duur van de koortsperiode (3 tot 12 dagen) bij meningitisch ziektebeloop (3,4 tot 13 dagen) is eveneens in overeenstemming met de literatuurgegevens. Opmerkelijk was, dat er geen verschillen voor het temperatuurbeloop werden gevonden bij de onderscheiden leeftijdsgroepen: het aantal koortstoppen en het voorkomen van koorts was ongeveer gelijk voor zuigelingen, kinderen en volwassenen.

Zowel uit de literatuur als uit ons eigen onderzoek bleken de *algemene ziekteverschijnselen* weinig ernstig. Alleen op het hoogtepunt van de ziekte was er bij meningitisch ziektebeloop soms sprake van een kortdurend ernstig algemeen ziekzijn.

Voorzover de literatuurgegevens over *het exantheem* vergelijkbaar waren met de hier gevondene bleken deze overeen te komen. Het vóórkomen van het exantheem was afhankelijk van de leeftijd. Met het stijgen van de leeftijd nam de frekwentie af van 90% bij de 0—4 jarigen tot 10% bij de meer dan 30-jarigen. Hetzelfde gold voor de duur van het exantheem. Bij volwassenen duurde het gemiddeld 2 dagen, bij kinderen 4 dagen. Enkele karakteristica van het exantheem werden gevonden waarvan in de literatuur geen mededeling werd gedaan. Bij de verschillende ziektevormen was er geen verschil in vóórkomen, wel in duur: naar mate de ziekte een ernstiger beloop had, duurde het exantheem langer. De eerste exantheemdag verschoof naar een later tijdstip met de ernst van de ziekte; bij inapparent ziektebeloop begon het exantheem gewoonlijk op de eerste ziektedag, bij abortief ziektebeloop op de 2e à 3e en bij meningitisch ziektebeloop op de 3e à 4e ziektedag. Een soortgelijke verschuiving in de tijd werd waargenomen met betrekking tot het hoogtepunt van het exantheem. Opmerkelijk was het ontbreken van een exantheem bij alle gevallen van Baumann et al., evenals bij de gevallen in een padvinderskamp in België, terwijl onder de bevolking een exantheem in 51% van de gevallen werd gezien (Decoux).

Polymicroadenie werd bij kinderen, vooral bij zuigelingen, veelvuldig aangetroffen. Naarmate de ziekte een ernstiger beloop had nam het vóórkomen van een gegeneraliseerde lichte lymfklierzwelling toe. Op de 3e tot 6e ziektedag was deze het meest geprononceerd.

Een *hyperaemie van de conjunctivae* werd soms gezien. Over afwijkingen van de fundus oculi heerst in de literatuur geen eenstemmigheid.

Photophobie behoorde tot het ziektebeeld.

Een lichte otitis media werd in hoofdzaak bij meningitisch ziektebeloop waargenomen bij ± 15% van de ziektegevallen.

De *afwijkingen van de mond-keelholte* varieerden in ernst. Gedurende de eerste ziektedagen was de farynx nogal eens sterk geïnjiceerd. Bij deze roodheid kon het blijven. Soms echter tekenden zich hiertegen kleine vesiculae af, gevuld met sereus of melkachtig vocht, zodoende het beeld van een herpangina gevende. Gepaard hiermee of onafhankelijk hiervan kwam soms enig bleek-geel, netvormig beslag voor op de farynxbogen en de tonsillen. In de crypten van de tonsillen werden soms ook witte of gele propjes gezien, zodat het beeld van een angina ontstond. De tong was nagenoeg altijd wit.

Minder op de voorgrond stonden de catarrale verschijnselen van *de bovenste luchtwegen*. Bij een twaalfde deel van de patiënten met inapparent, een zesde van de patiënten met abortief en een derde deel van de patiënten met een meningitisch ziektebeloop werd een lichte sereuze rhinitis gevonden. Meestal vertoonden dezelfde patiënten na enkele dagen een prikkelhoest. De frekwentie van de bovenste luchtweginfecties in de literatuur is lager.

Neusbloedingen kwamen betrekkelijk weinig voor.

Koortsuitslag werd eveneens slechts enkele malen waargenomen.

De bloeddruk vertoonde geen afwijkingen zoals bleek uit de literatuur. Von Oldershausen constateerde dat een lichte *myocarditis* soms electrocardiografisch aantoonbaar was.

Een matige *relatieve bradycardie* werd nogal eens waargenomen tijdens de acute ziektefase.

Vergrotingen van *lever en milt* kwamen zo weinig constant voor dat hieraan weinig betekenis kan worden gehecht. De leverfunctieproeven waren volgens Von Oldershausen normaal.

Bij zuigelingen meer dan bij kinderen, en bij deze weer meer dan bij volwassenen, kwam *diarree* voor. Gewoonlijk werd deze voorafgegaan door buikpijn, die soms een allerheftigst karakter had.

Behalve een zeer lichte *haematurie* tijdens de hoge koortsperiode werden, zoals uit de literatuur bleek, geen afwijkingen van de *tractus urogenitalis* gevonden.

Betreffende de *tractus locomotorius* kon worden besloten tot het ontbreken van gegeneraliseerde gewrichts-, spier- en botpijnen. Soms echter, vooral bij meningitisch ziektebeloop, werden locale myalgieën geconstateerd.

Hoofdpijn was een constant voorkomend symptoom bij alle ziektevormen. Deze werd meestal in het voorhoofd gelocaliseerd. Soms werd ook over *nekpijn* en *lendenpijn* geklaagd. *Duizeligheid* werd voornamelijk bij de ernstiger ziektevormen waargenomen. *Misselijkheid* en *braken* kwamen nogal eens voor.

Nekstijfheid werd slechts een enkele maal bij abortief ziektebeloop als een vluchtig verschijnsel waargenomen. Bij meningitisch ziektebeloop was er gewoonlijk een matige nekstijfheid (tijdens de tweede koortstop bij di-

fasisch temperatuurbeloop). Volgens de literatuuropgaven waren ook andere meningitistekenen dikwijls positief.

Reflexafwijkingen werden in enkele gevallen waargenomen. Zowel in de literatuur als in het eigen materiaal beperkten deze zich tot kortdurende symmetrische verzwakking van de reflexen.

Verlammingen werden door de meeste auteurs niet waargenomen. Von Oldershausen en Odenthal en Wunder echter vermelden het voorkomen van passagère verlammingen bij enkele patiënten.

Encephalitis-verschijnselen, zij het in lichte mate, konden worden aangetoond bij een deel der patiënten.

Pathogenese

Als uitgangspunt voor deze beschouwing wordt genomen het gedrag van de temperatuur en het exantheem. In hoofdstuk III is veel aandacht besteed aan het temperatuurbeloop. Het bleek dat met regelmatige intervallen de temperatuur steeg in de gevallen met twee-, drie- en vierfasisch temperatuurbeloop. De toppen lagen ± 3 dagen uit elkaar. Welk gebeuren ligt hieraan ten grondslag? Als de temperatuur wordt veroorzaakt door de prikkeling van het temperatuurcentrum door weefselafbraakprodukten wijst dit op een periodiciteit in het vrijkomen hiervan. Het ligt voor de hand dit te verklaren door aan te nemen dat het virus drie dagen nodig heeft voor zijn vermenigvuldiging, waarna de aangetaste cel barst en behalve een overstroming van het organisme met virus ook een overstroming geeft van weefselafbraakprodukten. Iedere koortstop, aldus gezien, is een signaal van een nieuwe viraemie. De verdeling van de ziektevormen liep, zoals is aangetoond, nagenoeg parallel met de verdeling van het aantal koortstoppen. Of, volgens bovenstaande beschouwing: de ziekte had een ernstiger beloop naarmate meer viraemieën plaats konden vinden. Of: het virus penetreert verder in het organisme met iedere viraemie. Bij de tweede koortstop ontstond gewoonlijk een klinisch manifeste meningitis. De eerste viraemie was hiertoe blijkbaar niet voldoende. De verdeling van het aantal patiënten met mono-, di- en polyfasisch temperatuurbeloop toont een zekere regelmaat. Als het aantal patiënten met 5-fasisch ziektebeloop op één gesteld zou worden en vervolgens het aantal met telkens één fase minder, verdrievoudigd wordt, zouden op 121 ziektegevallen gevonden worden:

5 fasen:	1	gevonden werd:	1
4 fasen:	3		5
3 fasen:	9		6
2 fasen:	27		24
1 fase :	81		89
	(121)		bij 125 patiënten

Dit wijst erop dat de penetratie van het virus op wetmatige wijze verdeeld is over de patiënten. De verdeling van de ziektevormen lijkt een functie van het aantal te zijn. Misschien kan deze wiskundig worden uitgedrukt in een formule.

De viraemieën eindigen wanneer het vrijkomende virus wordt geneutraliseerd door voldoende antistoffen. Het complex factoren dat de penetratie bepaalt, is enerzijds de hoeveelheid smetstof, anderzijds de ontvankelijkheid van de gastheer en de snelheid waarmee deze antistoffen vormt of vrijgeeft, anders gezegd: de constitutionele weerstand.

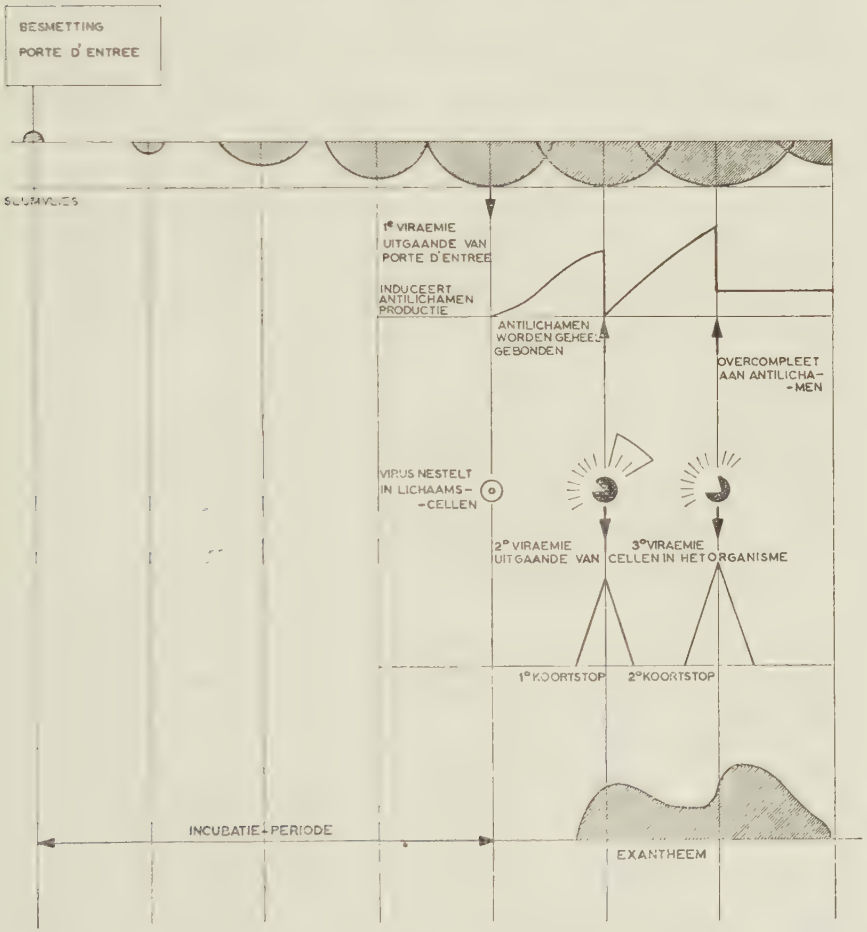
De verhouding van het in het organisme aanwezige virus en de hoeveelheid antilichamen van dag tot dag zijn beslissend voor de vorm die de ziekte zal aannemen. De ontmoeting van het bij de viraemie circulerende virus met de antilichamen wordt gemarkeerd door het exantheem. Het exantheem is een expressie van het gebeuren.

Bij alle ziektevormen begint de ziekte op gelijke wijze: met een primair affect. Het in de farynx of de darm terecht gekomen virus nestelt in het slijmvlies en heeft ± 12,5 dag nodig om de cellagen te passeren. Het is in de porte d'entrée al sterk vermenigvuldigd. Uit de figuren 27 tot en met 35 blijkt, dat de diarree gewoonlijk een dag later optrad dan de keelklachten. Dit pleit ervoor dat de farynx als porte d'entrée de belangrijkste rol heeft gespeeld en dat de darm wellicht secundair is geïnfecteerd door met het speeksel ingeslikt virus afkomstig van de farynx. De eerste viraemie ontstaat als het virus voldoende diep in de porte d'entrée is doorgedrongen. Deze viraemie heeft het karakter van een signaal voor het organisme en gaat nog niet met temperatuurverhoging gepaard, omdat de hoeveelheid vrijkomende weefselafbraakprodukten nog gering is. Door deze signaal-viraemie wordt ook het antistoffen producerende orgaan gealarmeerd. Nu doen zich verschillende mogelijkheden voor:

1. De signaal-viraemie is relatief gering en de antistoffen circuleren al spoedig vrij in het bloed. Dit betekent dat bij de tweede viraemie (deze maal uitgaande van alle lichaamscellen waar het virus na de signaalviraemie is binnengedrongen) niet zo veel weefselafbraakprodukten vrijkomen, waardoor geen of nauwelijks koorts optreedt, en niet zoveel virus vrij komt, dat bovendien ruimschoots geneutraliseerd wordt door de aanwezige antilichamen. Hiermee is de ziekte geëindigd. Dit is het geval bij de inapparente ziektevorm. Verwacht mag worden dat het exantheem, aangezien andere ziekteverschijnselen weinig op de voorgrond staan, in het algemeen het eerste teken van de ziekte is, dus het begin ervan als eerste ziektedag wordt aangemerkt. Verder zal het weinig intensief en van korte duur zijn. Dit is in overeenstemming met de bevindingen in hoofdstuk III.
2. De signaal-viraemie is relatief groot en antistoffen komen niet zo snel in de circulatie. Dit betekent dat bij de eerste viraemie, uitgaande van

de cellen waar het virus na de signaal-viraemie is binnengedrongen, vrij veel weefselafbraakprodukten vrijkomen, waardoor de eerste koortstop ontstaat. Verder komt vrij veel virus vrij dat juist geneutraliseerd kan worden door de aanwezige antilichamen. Hiermee is de ziekte geëindigd. Verwacht mag worden, dat het exantheem begint direct na de eerste koortstop. Ook dit is in overeenstemming met de bevindingen.

3. De signaal-viraemie is relatief groot, en de antistoffen komen traag in de circulatie. Dit betekent, dat bij de tweede viraemie veel weefselafbraakprodukten vrijkomen waardoor de eerste koortstop ontstaat. Al het vrij komende virus wordt niet geneutraliseerd. Het kan dus opnieuw de lichaamscellen binnendringen en na ± 3 dagen opnieuw een koortstop en een viraemie bewerkstelligen (zie figuur 36). Zijn inmid-



Figuur 36. Schematische voorstelling van pathogenese bij meningitisch ziektebeloop.

dels voldoende antilichamen beschikbaar, dan kan na deze derde viraemie al het virus worden geneutraliseerd en is de ziekte geëindigd. Indien echter nog wat virus blijft circuleren kan na ± 3 dagen weer een kleine viraemie ontstaan, hetgeen het voorkomen van een polyfasisch beloop verklaart. Te verwachten is, dat bij deze trage antilichamenbeschikbaarstelling het exantheem nog later ontstaat, hetgeen ook werd gevonden.

Deze voorstelling is in staat de ziekteverschijnselen en de ziektevormen te verklaren. Heel dicht sluit deze ook aan bij de conceptie van de pathogenese van de niet-paralytische vormen van poliomyelitis, zoals deze door VERLINDE [9] [15] is weergegeven. Het begrip „penetratie" kan gedefinieerd worden als de mate waarin een smetstof in het organisme zich kan vermenigvuldigen (of: kan vermenigvuldigd worden), voor deze vermenigvuldiging gestuit wordt door een voldoende antistoffen-presentie. Een soortgelijke variatie in penetratie als voor deze ziekte geldt vermoedelijk voor de poliomyelitis. Bij deze laatste ziekte maakt het aantal paralytische gevallen slechts een fractie uit van het totaal aantal ziektegevallen. De E.C.H.O. 9 meningitis leent zich echter uitstekend voor een observatie van inapparente en abortieve vormen door het karakteristieke exantheem. Verdere observaties zullen moeten uitmaken of inderdaad de veronderstelde relatie tussen het aantal ziektegevallen en de ziektevormen in een wiskundige formule is uit te drukken. Dit is echter ook bij epidemieën, verwekt door andere virussen, mogelijk te bestuderen.

DIAGNOSE

Het stellen van de diagnose door middel van het isoleren van de verwekker en het aantonen van een stijging van homologe antilichamen in gepaarde sera komt overeen met het op deze wijze stellen van de diagnose poliomyelitis. Een dergelijk onderzoek vergt ± 2 weken zodat dit onderzoek meer de waarde heeft van een verificatie van een klinisch gestelde diagnose. In het kader van internationaal of nationaal epidemiologisch onderzoek heeft aetiologisch onderzoek meer betekenis. VIVELL [69] maakte een studie van de typering van 51 Coxsackiestammen door hem in de loop van 4 jaar geïsoleerd. Hieruit bleek, dat er sprake was van een jaarlijkse wisseling van typen, een ervaring die volgens hem ook in de U.S.A. zou zijn opgedaan. Het grote aantal typen van Coxsackie-virussen staat een epidemisch optreden in een tegenover andere typen reeds immune bevolking, altijd toe. Aangezien het bij de Coxsackie-infecties meestal licht verlopende infectieziekten betreft zoals herpangina, onduidelijke koortstoestanden, zomergriep, myalgische syndromen, met koorts gepaard gaande gastro-enteritiden, zou het met name voor de huisartsen van betekenis zijn, geïnformeerd te zijn over het opkomen en verdwijnen van epidemieënverwekkende virussen onder de bevolking. Hierbij zou de inschakeling van

een epidemiologisch observatie-team, dat regelmatig de resultaten van zijn waarnemingen publiceert, belangrijke diensten kunnen bewijzen.

De wetenschap dat de ziekte epidemisch voorkomt vereenvoudigt de klinische diagnose aanzienlijk. De diagnose is door de uiteenlopende ziektevormen toch al niet eenvoudig. Van de immuniteitstoestand van een bevolking hangt het af, welke leeftijdscategorieën nog voor de ziekte toegankelijk zijn, aangenomen dat het doorstaan van een infectie langdurige immuniteit achterlaat. Dit is belangrijk, omdat het ziektebeeld verschilt bij kinderen en volwassenen, met name in het voorkomen van de symptomen exantheem en diarree.

Bij het stellen van de diagnose met behulp van klinische gegevens moet worden uitgegaan van de symptomen die veelvuldig voorkomen.

Bij zuigelingen kan voor het stellen van de diagnose bij de inapparente ziektevorm dan alleen worden uitgegaan van het exantheem gedurende de eerste 3 à 4 ziektedagen en een vegetatief symptomen-complex. Voor de abortieve ziektevorm komt daarbij een monofasisch temperatuurbeloop met matig verhoogde temperatuur en diarree na de 3e ziektedag. Het begin van het exantheem is verschoven van de eerste naar de tweede ziektedag. Bij de meningitische ziektevorm wordt het beeld rijker aan symptomen: het temperatuurbeloop is meerfasisch, op ongeveer de vierde ziektedag is nekstijfheid te constateren. de kinderen huilen hardnekkig gedurende enkele dagen en braken gewoonlijk bij het begin van de ziekte. De ziekteduur is langer, namelijk ongeveer 8 dagen, en het begin van het exantheem is verschoven naar de derde ziektedag. Een polymicroadenie komt als regel bij abortief en meningitisch ziektebeloop voor.

Bij *kinderen* zijn de hoofdsymptomen van het inapparente ziektebeloop eveneens een exantheem gedurende de eerste twee à drie dagen, gecombineerd met een lichte stoornis in de vitaliteit, voornamelijk gedurende de eerste ziektedag. Bij abortief ziektebeloop komt hierbij een monofasische temperatuurverhoging gedurende enkele dagen en hoofdpijnklachten tijdens de eerste drie ziektedagen. Het vegetatief symptomencomplex is duidelijker en duurt ook langer: van 4 tot 8 dagen. Het begin van het exantheem verschuift naar de tweede ziektedag. Een polymicroadenie behoort ook tot de vaste symptomen. Bij meningitisch ziektebeloop is het temperatuurbeloop meerfasisch. Tijdens het interval, dat gemiddeld twee dagen duurt, zijn de ziekteverschijnselen aanzienlijk minder. Nekstijfheid is waar te nemen tijdens de tweede koortstop. Het algemeen ziekzijn duurt langer: gemiddeld 8 dagen. Het begin van het exantheem verschuift naar de derde ziektedag. Ook de hoofdpijnklachten treden gewoonlijk wat later op dan bij abortief ziektebeloop.

Bij *volwassenen* vervalt het exantheem als aanknopingspunt. De diagnose bij inapparent ziektebeloop is buiten epidemiologisch verband niet te stellen: hoofdpijnklachten gedurende de eerste twee ziektedagen beheersen het ziektebeeld. Bij abortief ziektebeloop zijn deze langduriger: name-

lijk gemiddeld 6 dagen. Bovendien zijn de vitale functies ook duidelijk gestoord gedurende de eerste 6 ziektedagen, en komt een monofasisch temperatuurbeloop als regel voor. De temperatuur bereikt geen hoge waarden: gemiddeld 38.6° C. Het meningitisch ziektebeloop is rijker aan symptomen en duurt ook langer: gemiddeld 9 dagen. Er is een meerfasisch temperatuurbeloop met toppen gemiddeld op de 1e en 4e ziektedag. De klachten tijdens het nagenoeg koortsvrije interval zijn gering. Bij de tweede koortstop is nekstijfheid waar te nemen. De hoofdpijn duurt gemiddeld 5 dagen. Ook lendenpijn en duizeligheid behoren tot de vaste symptomen. Keelklachten eveneens. De farynx is hyperaemisch, de tong wit, op het zachte verhemelte is soms een herpangina waar te nemen en de tonsillen zijn soms bedekt met een mucopurent licht-geel beslag. Een gelocaliseerde myalgie treedt aan het einde van de eerste ziekteweek dikwijls op. Bij het voorkomen hiervan wordt, zoals werd uiteengezet bij de beschouwing over de ziektevormen, aanbevolen dit een meningitisch-myalgische vorm te noemen.

De diagnose kan door laboratoriumonderzoek enigszins worden gesteund. Het *bloedbeeld* toont een lichte leucopenie tengevolge van een absolute neutropenie gedurende de eerste 5 à 6 ziektedagen, waarna een lichte leucocytose optreedt. Een lichte linksverschuiving treedt op in het begin van de ziekte. Een eveneens lichte eosinophylie ontstaat in de loop van de eerste ziekteweek, vermoedelijk bij inapparent ziektebeloop eerder dan bij abortief ziektebeloop en bij de laatste weer vroeger dan bij meningitisch ziektebeloop.

Plasmacellen komen voor bij alle leeftijdsgroepen en ziektevormen. Er zijn aanwijzingen, dat bij de ernstiger ziektevormen de plasmacellen later optreden dan bij de minder ernstige.

De *bloedbezinkingssnelheid* is bij inapparent ziektebeloop niet, en bij abortief ziektebeloop nauwelijks verhoogd. Bij meningitisch ziektebeloop is deze matig verhoogd.

De *liquor cerebrospinalis* vertoonde een aantal belangrijke bijzonderheden, zoals uit de literatuur bleek.

Druk: meestal iets verhoogd.

Aspect: helder tot licht opalescent.

Aantal cellen: hoger dan gewoonlijk bij meningitis serosa. De meeste auteurs geven 50 tot 2500 cellen per mm^3 op.

Duur pleocytose: ± 2 weken.

Celmorphologie: overwegend lymphocyten, bij latere puncties.

Eiwit: licht verhoogd.

Suiker en NaCl: normaal.

De laatste vermeldingen hebben betrekking op de meningitische vorm. Uit enkele literatuurgegevens blijkt echter dat bij abortief ziektebeloop soms ook liquorveranderingen aantoonbaar waren, met name een pleocytose.

DIFFERENTIAAL-DIAGNOSE

Bij de meningitische ziektevormen gaat het om de differentiatie van andere vormen van meningitis. Bij de inapparente en abortieve ziektevormen bij zuigelingen en kinderen echter om de differentiatie van andere exantheemziekten en bij de volwassenen van „zomergriep".

Geïsoleerde gevallen van de laatste kunnen alleen met behulp van het klinische beeld niet worden gediagnostiseerd.

Betreffende de differentiaal-diagnose van andere exantheemziekten het volgende:

a. *Roodvonk*: hierbij een confluerend erytheem en het beeld van een streptococcen-angina.

b. *Mazelen* : hierbij op de voorgrond tredende symptomen van de luchtwegen, Koplik-vlekjes, hogere koorts en een ander exantheem: grotere, onregelmatigere en donkerder-rode efflorescenties.

c. *Rubeola* : hierbij meer geprononceerde lymfadenitis, en geen buikpijn en diarree.

Het klinische beeld van de inapparente en abortieve ziektevormen van de E.C.H.O. 9 meningitis, met name het exantheem, heeft overigens toch wel zoveel overeenkomst met dat van rubeola, dat de ziekten gemakkelijk verwisseld kunnen worden. Aangezien het voorkomen van plasmacellen in de bloeduitstrijk ook gebleken is geen houvast te geven aan de differentiaal diagnose, zullen epidemiologische karakteristica de doorslag moeten geven. Tot welke consekwenties dit voert is in hoofdstuk IV beschreven, waar gepoogd wordt aannemelijk te maken dat de rubeola-epidemie van 1955 in Nederland vermoedelijk de aanloop tot de epidemie van E.C.H.O. 9 meningitis in 1956 heeft gemaskeerd. Het voorkomen van een belangrijk percentage sereuze meningitis-gevallen tijdens een vermeende rubeola-epidemie zal dan ook argwaan moeten wekken.

d. *Erythema infectiosum*: hierbij een geheel ander exantheem met een geografisch patroon.

e. *Exanthema subitum* : hierbij treedt het exantheem eerst op als de temperatuur na 3 dagen tot de norm is teruggekeerd.

f. *Boston-exantheem* : hiervan klinisch niet te differentiëren.

Overigens moet de huisarts in talrijke gevallen van exantheemziekten bij kinderen volstaan met een verlegenheidsdiagnose. Waarschijnlijk bestaan er nog niet beschreven ziekte-eenheden waarbij een exantheem klinisch op de voorgrond staat.

Bij de differentiaal-diagnose van de meningitische ziektevormen, wanneer deze niet van een exantheem vergezeld gaan, kan de gehele kliniek

van de meningitis worden betrokken. Het liquor-beeld is dan in de eerste plaats bepalend voor de differentiaal-diagnose van de etterige en sereuze meningitis. Het syndroom sereuze meningitis komt voor:

I. bij bacterie-arme meningitiden.
II. als meningitis concomitans (otitis, tumor cerebri enz.).
III. als toxisch-allergische meningitis (intralumbale seruminjecties, uraemie, helminthiasis enz.).
IV. bij physische traumata (zonnesteek, schedeltrauma, enz.).
V. als virusmeningitis.

(Indeling van FANCONI [108]).

De laatste wordt gewoonlijk onderverdeeld in primaire en secundaire vormen, bij welke de meningitis niet obligaat is voor het stellen van de diagnose (meningitis bij bof, waterpokken, klierkoorts enz.). Geheel juist is deze indeling niet, daar de meningitis, bij bof bijvoorbeeld, wel eens het enige symptoom kan zijn. Praktisch is hij bruikbaar. Een aantal sereuze meningitiden verdient wegens het voorkomen van een difasisch temperatuurbeloop nadere bespreking.

a. *Meningitis leptospirosa* lijkt er sprekend op. (GSELL, [113]). Hierbij echter nekstijfheid in de tweede koortsweék, lichte tekenen van haardnephritis en andere epidemiologische karakteristica (geen gebondenheid aan het seizoen, contact met honden, varkens, muizen en ratten).
b. *Choriomeningitis van Armstrong,* hierbij een subacuut begin en eveneens een andere epidemiologie.
c. *Poliomyelitis.* Hierbij vertonen de patiënten een onrustiger gedrag met dikwijls onwillekeurige en ongecoördineerde bewegingen in tegenstelling tot het rustige gedrag van de in het algemeen weinig algemeenzieke patiënt met E.C.H.O. 9 meningitis. In de literatuur wordt bij herhaling gewezen op het gemiddeld hogere celgetal van de liquor bij de E.C.H.O. 9 meningitis. De complementbindingsreactie zou volgens BAUMANN et al. [5] en ODENTHAL en WUNDER [34] bij poliomyelitisvirus-infecties slechts in 10 à 15% van de gevallen negatief zijn.
d. *Coxsackie-meningitiden* kunnen zonder aetiologisch onderzoek niet worden uitgesloten. In het bijzonder geldt dit voor de meningitisch-myalgische vorm.

Hetgeen gezegd is bij de differentiaal-diagnose van de exantheem-ziekten geldt ook voor de virusmeningitiden. Hoewel de laatste jaren door de ontwikkeling van de virologie een belangrijk aantal van deze ziektebeelden aetiologisch is opgehelderd, zijn de mogelijkheden tot exploratie van de virus-meningitiden nog lang niet uitgeput.

PROGNOSE EN COMPLICATIES

Quod vitam: faust. Geen onzer patiënten overleed. In de literatuur werd slechts één sterfgeval vermeld tengevolge van een encephalo-myelitis die

aan het epidemie-virus wordt toegeschreven op grond van het vinden van het virus in vrij hoge concentratie in het ruggemerg. (VERLINDE [109]).

De ziekteduur van de inapparente ziektevorm bedroeg een of enkele dagen. Die van de abortieve vorm 3 tot 6 dagen en van de meningitische ziektevorm gemiddeld 1 à 2 weken.

Quod sanationem: eveneens faust. Een reconvalescentiestadium met gemarkeerde verschijnselen kwam zelden voor bij inapparent ziektebeloop, in ± 20% van de gevallen met abortief ziektebeloop en in ± 28% van de gevallen met meningitisch ziektebeloop. De duur hiervan bedroeg achtereenvolgens ± 2 weken, 2 weken tot 2 maanden en 2 tot 5 weken.

Na het reconvalescentiestadium werd als laat restverschijnsel slechts twee maal een karakterverandering gevonden in het eigen materiaal. Voor de mening van VON OLDERSHAUSEN dat talrijke kinderen karakterveranderingen zouden hebben ondergaan werden in de overige literatuurgegevens geen aanknopingspunten gevonden.

Rechûtes kwamen voor, vooral bij kinderen, bij alle ziektevormen.

BEHANDELING

Specifieke therapie is niet bekend.

Een ontlastende lumbaalpunctie is volgens de literatuurgegevens de belangrijkste vorm van symptomatische behandeling. Deze zou vrijwel onmiddellijk verlichting bewerkstelligen van de subjectieve klachten bij meningitisch ziektebeloop.

Het gebruik van antibiotica en sulfapreparaten had geen invloed op het ziektebeloop. Dit wordt ook in de literatuur bij herhaling vastgesteld.

Cortison zou het ziektebeloop van poliomyelitis en coxsackie-infecties niet wezenlijk beïnvloeden, hoewel dit een koortsdrukkend effect zou bezitten en een verbetering van de algemene toestand zou geven (WEISSBECKER [114]). Gezien de ervaringen met experimentele infecties lijkt het gebruik van cortison echter zelfs gecontraïndiceerd. Niettemin schrijft HENNEMANN [83] dat hij na cortisonmedicatie in enkele gevallen van E.C.H.O. 9 meningitis die gepaard gingen met hoge koorts en een slechte algemene toestand, een aanzienlijke verbetering zag binnen één dag.

De gebruikelijke antineuralgica en antipyretica gaven soms enige verlichting.

Het lijkt aangewezen bedrust voor te schrijven wanneer de ziekteverschijnselen met koorts gepaard gaan en deze te continueren na het verdwijnen van de koorts gedurende een periode die de helft bedraagt van de totale koortsduur.

PROPHYLAXE

Isolering van patiënten heeft betrekkelijke zin: reeds gedurende het incubatiestadium zijn de patiënten ± 4 dagen voor de eerste ziektedag besmettelijk. De verbreiding van de ziekte zou beter kunnen worden

tegengehouden door de isolering van gehele gezinnen waar zich ziektegevallen voordoen. Een dergelijke ingrijpende maatregel zal echter, gezien de goedaardigheid der ziekte, wel zelden in aanmerking komen.

Vaccinatie van de bevolking tegen de epidemiestam verdient overweging. Een afzonderlijk vaccinatie-programma voor deze ziekte echter lijkt niet aangewezen gezien de psychische en economische belasting die dit meebrengt. Het is echter niet ondenkbaar dat in de toekomst het epidemievirus, tezamen met een aantal andere virale ziekteverwekkers, worden ingebracht in een gecombineerd vaccin, bijvoorbeeld het reeds bestaande poliomyelitis-vaccin.

Passieve immunisatie zou in overeenstemming met de voorstelling van de pathogenese theoretisch slechts zin hebben in het incubatiestadium. Een meningitisch ziektebeloop zou met gammaglobuline wellicht voorkomen kunnen worden wanneer dit in het allereerste ziektestadium wordt toegediend.

SAMENVATTING

Aanleiding tot deze studie was een epidemie van een exantheemziekte gedurende het jaar 1956 in Vlaardingen, welke soms met een meningitis gepaard ging. Epidemiologische gegevens werden per gezin, en klinische gegevens werden per ziektegeval verzameld van medio juni tot einde december 1956. Hierbij werd bijzondere aandacht besteed aan het opsporen van formes frustes van deze infectieziekte. Het onderzoek geschiedde in één huisartsenpraktijk.

De ziekte imponeerde als een nieuwe ziekte. Uit 20 gezinnen werden een of meer keel- en rectumuitstrijken virologisch onderzocht op de Afdeling voor Medische Microbiologie van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde te Leiden (Hoofd Prof. Dr. J. D. Verlinde). In 9 gezinnen werd bij een of meer gezinsleden die verdacht werden aan de ziekte te lijden E.C.H.O. type 9 virus geïsoleerd. In één ander gezin werd bij één van de gezinsleden poliomyelitis type I virus gekweekt. Op epidemiologische gronden wordt de causale relatie van het onderzochte ziektebeeld met het poliomyelitis virus verworpen.

De bewerking van 31 ziektegeschiedenissen van de gezinsleden uit de 9 gezinnen waar het E.C.H.O. type 9 virus werd geïsoleerd bood de mogelijkheid een voorlopige definitie op te stellen die enerzijds de sleutel was voor een critische selectie van het gehele verzamelde materiaal, anderzijds tot kompas diende voor het literatuuronderzoek.

Bij het literatuuronderzoek werden in recente publikaties overwegend uit de Westeuropese medische literatuur verschillende aanknopingspunten gevonden. Het werd spoedig duidelijk, dat de epidemie te Vlaardingen een onderdeel was van een epidemie die in geheel West-Europa in de zomermaanden van 1956 talrijke ziektegevallen heeft veroorzaakt. Het accent lag in de literatuur op de ziektegevallen met een ernstiger ziektebeloop. Door het eigen onderzoek, waarbij ernaar werd gestreefd alle infecties op te sporen, kon echter worden aangetoond, dat de infecties gewoonlijk een zeer mild karakter hadden. Uit de in de recente literatuur gepubliceerde aetiologische onderzoekingen wordt aangetoond, dat het E.C.H.O. type 9 virus als verwekker van het ziektebeeld kan worden beschouwd.

Het literatuuronderzoek werd uitgebreid met de bedoeling vroegere vermeldingen op te sporen. Bij de exantheemziekten, noch bij de meningitis serosa werden echter historische achtergronden voor de ziekte gevonden, zodat het lijkt of de geschiedenis van de ziekte samenvalt met de geschiedenis van de Westeuropese epidemie.

Met behulp van de gegevens van 100 gezinsinfecties worden vervolgens de klinische en epidemiologische karakteristica van de ziekte weergegeven.

In de beschouwingen worden alle aspecten van de ziekte systematisch en samenvattend belicht, waarbij de resultaten van het eigen onderzoek worden getoetst aan de literatuurgegevens.

Voorgesteld wordt de ziekte de naam E.C.H.O. 9- meningitis te geven.

De ziekte wordt gedefinieerd als een zelfstandige, acute infectieziekte, — veroorzaakt door het E.C.H.O. type 9 virus —, verwant aan de door poliomyelitis, coxsackie en andere E.C.H.O. virussen verwekte ziekten — epidemiologisch gekenmerkt door een incubatietijd van 5—19 dagen, een duidelijke contagiositeit, een besmetting door direct contact en een voorkeur voor de zomermaanden — klinisch gekenmerkt door goedaardigheid en uiteenlopende ziektevormen (meestal als een inapparente of enkele dagen durende abortieve infectie, in 10 à 20% van de gevallen echter als een 1 à 2 weken durende abacteriële meningitis verlopende) — en symptomatologisch gekenmerkt door een dikwijls meerfasisch temperatuurbeloop, een meestal matig algemeen ziekzijn, een rubeoliform exantheem bij kinderen, het voorkomen van conjunctivitis en lichtschuwheid, het voorkomen van herpangina en andere keelafwijkingen, het weinig op de voorgrond staan van luchtweginfecties, het voorkomen van diarree, het voorkomen van gelocaliseerde myalgieën, het voorkomen van sereuze meningitis met hoge celgetallen in de liquor en in sporadische gevallen van encephalomyelitische verschijnselen.

Het lijkt of de Europese epidemie van 1956 geboortig is uit de omgeving van Ancona (Italië) en van hieruit via kleinere, zogenaamde voorspellende epidemieën in de jaren voorafgaande aan 1956 in West-Europa is verbreid. Er wordt gewezen op de mogelijkheid dat de rubeola-epidemie van 1955 de ziekte in 1955 in Nederland kan hebben gemaskeerd. Het vermoeden wordt geuit, dat in de komende jaren de ziekte op het Amerikaanse continent epidemisch kan gaan voorkomen.

Uit de verdeling van de ziektevormen wordt besloten dat het aetiologisch agens, het E.C.H.O. type 9 virus, in ongeveer 1/8 deel van de gevallen een klinisch herkenbare meningitis verwekte, waaruit de meningotropie van het virus blijkt.

Betreffende het vóórkomen bleek er een voorkeur te bestaan voor het mannelijk geslacht. De morbiditeit nam met de leeftijd regelmatig af. Aan milieu-factoren kon enige betekenis worden toegekend. Zeer overtuigend bleek de voorkeur voor de zomermaanden.

Epidemiologisch wordt geconcludeerd tot een verspreiding door direct contact. Opvallend was de verspreiding van de ziekte door familie- en buurtcontacten, terwijl de rol van de school voor de verspreiding van geen betekenis leek. De morbiditeit in Vlaardingen wordt berekend op 17% van de populatie voor alle ziektevormen.

Betreffende de pathologische anatomie wordt uit experimenteel onderzoek van Verlinde duidelijk gemaakt, dat het virus wellicht ook neurotrope eigenschappen kan bezitten.

Vier ziektevormen worden onderscheiden: de inapparente, de abortieve, de meningitische en de meningitisch-myalgische. Een samenvattende beschrijving van de drie eerstgenoemde ziektevormen wordt in de beschouwingen gegeven, telkens voor zuigelingen, kinderen en volwassenen. De onderscheiding van een meningitisch-myalgische vorm wordt gemaakt om de aandacht te vestigen op het voorkomen van andere localisaties dan in de meningen.

Symptomatologisch worden als kenmerkend voor de ziekte een aantal verschijnselen genoemd. Als regel was er sprake van een peracuut ziektebegin. Het temperatuurbeloop was grillig en vertoonde soms verschillende fasen, terwijl er een correlatie bestond tussen de ziektevormen en het temperatuurbeloop. De algemene ziekteverschijnselen waren niet ernstig. De frekwentie en de duur van het exantheem namen regelmatig af met het stijgen van de leeftijd. De eerste exantheemdag bleek te verschuiven naar een latere ziektedag bij een ernstiger ziektebeloop. Polymicroadenie behoorde bij kinderen tot het ziektebeeld, evenals een hyperaemie van de conjunctivae en lichtschuwheid. De afwijkingen in de mond-keelholte varieerden van versterkte vaattekening van de farynx tot het beeld van een herpangina en een angina tonsillaris. Uit de literatuur bleek dat lichte myocard-beschadigingen soms voorkwamen. Een matige relatieve bradycardie werd nogal eens geconstateerd. Allerheftigste buikpijn en diarree kwamen soms voor, vooral bij zuigelingen en kinderen. Hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid en braken waren veelvuldig voorkomende ziektesymptomen. Nekstijfheid werd in hoofdzaak waargenomen bij de meningitische ziektevormen. Lichte encephalitis-verschijnselen werden gevonden.

Een voorstelling van de pathogenese wordt afgeleid uit het temperatuurbeloop en het gedrag van het exantheem. De wisselende penetratie van het virus in het organisme wordt verantwoordelijk gesteld voor de uiteenlopende ziektevormen. Gewezen wordt op de mogelijk wiskundige regelmaat in de verdeling hiervan.

Voor het stellen van de diagnose worden als uitgangspunt genomen de ziekteverschijnselen welke veelvuldig bleken voor te komen. Een overzicht van de laboratoriumgegevens van het bloedbeeld en het liquor-onderzoek sluit hierbij aan. Het ontbreken van een epidemiologische observatie-dienst in Nederland wordt als een gemis gesignaleerd.

De differentiaal-diagnose van alle ziektevormen op klinische grondslag wordt herleid tot die van drie symptoomgroepen: zomergriep-achtige beelden, exantheemziekten en meningitis.

De prognose wordt gunstig genoemd. Het voorkomen van rechûtes wordt gemeld.

Aan de therapie wordt wegens het ontbreken van specifieke behandelingsmogelijkheden weinig plaats gegeven.

De mogelijke prophylactische maatregelen worden eveneens kort vermeld.

SUMMARY

These studies originated from an epidemic of an exanthema-disease, sometimes accompanied by a meningitis, observed in 1956 in Vlaardingen (the Netherlands) in a general practice.

Epidemiological data were collected per family and clinical data per case from the midst of June until the end of December 1956. Particular attention was given to the detection of formes frustes of this contagious disease.

The disease gave the impression of being as yet unknown. From 20 families one or more pharyngeal and rectal swabs were examined virologically at the Section for Medical Microbiology of the Netherlands Institute for Preventive Medicine in Leyden (Director Prof. Dr. J. D. Verlinde). In 9 families E.C.H.O. type 9 virus was isolated in one or more members of the family suspected of suffering from the disease. In one other family poliomyelitis type I virus was isolated from one of its members. For epidemiological reasons, a causal relationship between the disease investigated, and the poliomyelitis virus is rejected.

The compilation of the data from 31 cases of members of those families in whom E.C.H.O. type 9 virus was isolated, offered the opportunity of setting up a provisional definition which on the one hand was the key to a critical selection of the entire collected material and on the other hand served as a compass for an investigation of the literature.

During the literature search various points of contact were found in recent publications, mainly from West-European sources. Soon it became clear that the outbreak in Vlaardingen was part of an epidemic which affected a large part of the population in the whole of Western Europe in the summer of 1956. In the literature the main emphasis was laid on the cases with a more serious development. By our own investigations, however, in which we tried to trace all infections, it could be made clear that the infections usually were very mild in character. In the aetiological investigations, published in recent literature, it is shown that the E.C.H.O. type 9 virus can be considered to be the originator of the disease.

Investigations of the literature were extended with the intention of tracing previous records. However, neither with the exanthema diseases, nor with the meningitis serosa, historical backgrounds for the disease were found, so that it looks as if the history of the disease is identical with the history of the West-European epidemic.

On the basis of the data of 100 family infections the clinical and epidemiological characteristics of the disease are given.

In the discussions various aspects of the disease are considered systematically and summarized, whereas the results of our own research are compared with the data from the literature.

It is suggested to name the disease: E.C.H.O. 9 meningitis.

The disease is defined as a separate, acute, contagious disease, caused by the E.C.H.O. type 9 virus; related to the diseases caused by the poliomyelitis, coxsackie and other E.C.H.O. viruses; epidemiologically characterized by an incubation time of 5—19 days, contagion by direct contact, and a preference for the summer months; clinically characterized by mildness and various forms (mostly an inapparent- or an abortive infection that lasts for a few days; in 10 to 20% of the case however, taking the course of an abacterial meningitis which lasts for 1 or 2 weeks); and symptomatologically characterized by a temperature curve with often more than one phase, mostly moderate subjective symptoms, a rubeoliformous exanthema in children, the occurrence of herpangina and other throat-affections, infections of the upper respiratory tract being little in evidence, the occurrence of diarrhoea, the occurrence of localised myalgies, the occurrence of serous meningitis with high cell counts in the cerebrospinal fluid and in sporadic cases of encephalomyelitic phenomena.

Apparently the European epidemic of 1956 had its origin in the surroundings of Ancona (Italy) and spread from there over Western Europe in the years preceeding 1956 via smaller, so-called predicting epidemics. The possibility is pointed out that the rubeolaepidemic of 1955 may have masked the disease in Holland in 1955. We conjecture that the disease may occur epidemiologically on the American continent in the coming years.

It is concluded from the distribution of the various forms of the disease that the aetiological agent, the E.C.H.O. type 9 virus, gives rise to a meningitis which can be recognized clinically in about one case out of eight, by which the meningotropy of the virus is demonstrated.

With regard to the occurrence there appeared to be a preference for the male sex. The morbidity decreased regularly with age. Some importance could be given to the patient's environment.

The preference for the summer months is obvious.

Epidemiologically the conclusion is drawn that the spreading of the disease occurred by direct contact. Spreading by contacts with relatives and neighbours was very striking, but the influence of the schools appears to be of no importance.

The morbidity in Vlaardingen is calculated to be 17% of the population for all forms of the disease.

Concerning the pathological anatomy it is made clear from experimental research by *Verlinde* that the virus may also have neurotropic qualities.

Four forms of the disease are distinguished: the inapparent, the abortive, the meningitic and the meningitic-myalgic form. A collective descrip-

tion has been given of the first three forms of the disease and they are described in the discussion, for babies as well as for children and grown-ups. A meningitic-myalgic form is distinguished to draw the attention to the occurrence of other localisations than in the meninges.

Symptomatologically a number of phenomena are mentioned as being characteristic for the disease.

As a rule the onset of the disease could be looked upon as very acute.

The temperature curve was capricious and sometimes showed various phases, while there was a correlation between the forms of the disease and the temperature curve. The general symptoms were not serious.

The frequency and the duration of the exanthema decreased regularly with the age of the patient. The first day of the exanthema appeared to shift to a later day in the case of a more serious course of the disease. With children polymicroadeny belonged to the syndrome, just as a hyperaemia of the conjunctivae and photophobia. The affections of the cavities of the mouth and throat varied from increased congestion of the pharyngeal vessels to the picture of a herpangina and an angina tonsillaris.

It appeared from the literature that slight damages of the myocard occurred sometimes. A moderate relative bradycardy was found quite a few times. Most violent stomach-ache and diarrhoea occurred sometimes, especially in babies and children.

Head-ache, dizziness, nausea and vomiting were common symptoms, stiffness of the neck was found mainly with the meningitic cases of the disease. Slight symptoms of encephalitis were found.

A notion of the pathogenesis is derived from the temperature curve and the behaviour of the exanthema. The varying penetration of the virus in the organism is held responsible for the different forms of the disease.

It is pointed out that there might be a mathematic regularity in this.

In making the diagnosis the phenomena which appeared to occur frequently were taken as a starting-point. A survey of the laboratory-data of the blood picture and the investigations of the cerebral fluid concurs with this. The need is felt of an epidemiological observation-service in Holland.

The differential diagnosis of all forms of the disease on a clinical basis is reduced to that of three groups of symptoms: syndroms like summergrippe, exanthematic diseases and meningitis.

The prognosis is considered to be a favourable one.

The occurrence of relapses is mentioned.

Owing to the absence of specific possibilities for treatment of this disease, little attention has been paid to the therapy.

Possible prophylactic measures are also mentioned briefly.

Adair, Ch. V., R. L. Gauld en J. Smadel (1953), Ann. Int. Med. V. 39, p. 675 (104)

Bardosova, G., K. Gasparova en R. Polonyi (1956), Referaat Zbl. Kinderheilkunde, V. 57, p. 169 (81)

Barenberg, L. H. en L. Greenspan, (1939), Am. J. Dis. Child. V. 58, p. 983 (75)

Baumann, Th., M. Barben, R. Marti, A. Hassler, U. Krech (1957), Schweiz. Med. W'schr. V. 87, p. 307 (5)

Beck, D. J. (1923), N.T.v.G. V. 67, p. 1641 (96)

Berenberg, W., S. Wright en Ch. A. Janeway (1949), N. Engl. J. Med. V. 241, p. 253 (76)

Binder, H. (1956). Münch. Med. W'schr. V. 98 p. 1560 (105)

Binder, H. (1956), Münch. Med. W'schr. V. 98, p. 1563 (30)

Bing, R. (1945), Lehrbuch der Nervenkrankheiten p. 416 (Basel, Benno Schwabe en C., (1945) (91)

Boissard, G. P. B., L. J. Stokes, A. D. Macrae, F. O. Mac Callum (1957), Lancet V. 272, p. 500 (52)

Bond, J. O. (1956), Lancet V. 270, (43)

Bos, G. J. en C. A. J. Ruys (1956), N.T.v.G. V. 100, p. 2622 (61)

Bos, G. J. (1957), N.T.v.G. V. 101, p. 1532 (70)

Bruins Slot, W. J. en J. Engelhardt (1956), N.T.v.G. V. 100, p. 2623 (65)

Bruins Slot, W. J. en J. Engelhardt (1956), N.T.v.G. V. 100, p 2090 (56)

Buining, L. A. (1956), N.T.v.G V. 100, p. 2621 (60)

Covernton, J. S., J. A. R. Miles (1953), Med. J. of Australia (V. II 1953 p. 877) (26)

Crawford, M., A. Macrae, J. N. O'Reilly (1956), Arch. Dis. Childh. V. 31, p. 182 (41)

Cushing, H. B. (1927), Canad. Med. Ass. J., V. 17, p. 905 (72)

Cutts, M., (1938), Ann. Int. Med. V. 11, p. 1752 (74)

Davis, D. C. en J. L. Melnick (1956), Proc. Soc. Exp. Biol. Med. V. 92, p. 839 (21)

Decoux, J. (1957), Brux. Méd. V. 37, p. 295 (88)

Doule, W., (1956-Stuttgart-Enke Verlag), Jahreszeit und Witterung im Seuchengeschehen, p. 84 (25)

Drexler, K. (1952), Wien. Klin. W'sch. V. 64, p. 83 (92)

Ebel, D. en H. Hager (1957), Deutsche Med. W'schr., V. 82, p. 473 (6)

Fanconi, G. (1938), Schweiz. Med. W'schr. V. 68 p. 1938 (108)

Feer, E., Diagnostik der Kinderkrankheiten, 5e druk, Springer Verlag, Wenen 1947 (10)

Garnett, D. G., A. Burlingham, D. van Zwanenburg (1957), Lancet V. 272, p. 500 (53)

Gautier, A. (1954), Les Meningo-encephalitis lymphocytaires chez l'enfant. Thèse, Parijs, 1954 (102)

Glanzmann, E. (1926), Ergebn. Inn. Med. Kinderhk. V. 29, p. 65 (71)

Gorter, E. (1929), N.T.v.G. V. 72, p. 4489 (97)

Gsell, O. en F. J. Kalt (1954), Suisse Méd. V. 84, p. 661 (33)

Gsell, O. (1954), Deutsche Med. W'schr. V. 79, p. 1098 (113)

Gsell, O. (1956), Ciba-Symposium V. 4, p. 144 (55)

Hallervorden (1955), Ref. Wien. Klin. W'schr. V. 67, p. 1006 (94)

Hansen, F. (1956), Monatschr. Kinderhk. V. 104, p. 433 (64)

Hauser, H. (1956), Münch. Med. W'schr. V. 98, p. 1565 (29)

Hennemann, G. (1957), Die Medizinische Jg. 1957, p. 143 (83)

Hennessen, W. (1956), Deutsche Med. W'schr. V. 81, p. 2088 (32)

Herderschee, D. (1931), N.T.v.G. V. 75, p. 6079 (98)

Hesling, G. (1956), Lancet, V. 270, p. 993 (47)

Holliday, P. B. (1950), The Journal of Pediatrics V. 36, p. 185 (78)

Homma, H. (1956), Wien. Klin. W'schr. V. 68, p. 534 (89)

Hoogendoorn, D., et al., N.T.v.G. V. 101, p. 1955 (59)

Hsiung, G. D. en J. L. Melnick (1955), Virology V. 1, p. 533 (18)

Huebner, R. et al. (1952), New Engl. J. Med. V. 247, p. 285 (14)

Huisman, K. J. (1956), N.T.v.G. V. 100, p 2719 (63)

James, U. en A. Freier (1949), Arch. Dis. Childh. V. 24, p. 54 (77)

Johnsson, T. (1956), Nordisk Medicin V. 55, p. 859 (85)

Kamps, J. J. (1956), N.T.v.G., V. 100, p. 2623 (62)

Kanitz, S. en P. Crovari (1956), Schweiz. Z. Path. Bakt., V. 19, p. 620 (22)

Kramer, P. H. (1939), N.T.v.G., V. 83, p. 4568 (101)

Lahelle, O. (1957), Nordisk Medicin, V. 57, p. 824 (87)

Lawton, A. L., en R. E. Smith (1931), Arch. Int. Med. V. 47, p. 28 (73)

Lennartz, H., G. Maass, G. Kersting, (1957), Klin. W'schr. V. 35, p. 327 (3)

Lulofs, W. N. (1956), Geneesk. Gids V. 34, p. 311 (58)

Lyle, W. H., Lancet, V. 270, p. 1042 (49)

Melnick, J. L. (1954), Am. J. Publ. Health, V. 44, p. 571 (16)

Melnick, J. L. (1955), Ann. N. Y. Acad. Sc., V. 61, p. 754 (19)

Melnick, J. L. (1957), Excerpta Medica, The fourth Intern. poliomyelitis Conference of the International Poliomyelitis Congress, July 8-12, 1957, p. 7 (109)

Melvin-Ramsay, A., E. O'Sullivan, (1956), Lancet, V. 270, p. 761 (42)

Meyer, R. A. (1956), N.T.v.G., V. 100, p. 3119 (66)

Miles, J. A. R. en D. M. Surrey Dane, (1953), Med. J. of Australia (V. I-1953-p. 884) (27)

Minkenhof, J. E. (1940), N.T.v.G., V. 84, p. 605 (100)

Minkenhof, J. E. (1956), N.T.v.G., V. 100, p. 2221 (57)

Muskens, L. J. J. (1909), N.T.v.G., V. 53, p. 1718 (95)

Neva, F. A. en J. F. Enders (1954), The Journal of Immunology, V. 72, p. 307 (36)

Neva, F. A., R. F. Feemster, I. J. Gorbach (1954), J.A.M.A., V. 155, p. 544 (35)

Neva, F. A. (1956), N. Engl. J. of Med., V. 254, p. 838 (38)

Nihoul, E. en L. Quersin-Thiry (1957), Lancet, V. 271, p. 269 (28)

Nitsch, K. (1957), Medizinische Klinik, V. 52, p. 206 (8)

Odenthal, H. en M. Wunder (1956), Deutsche Med. W'schr., V. 81, p. 2090 (34)

Oldershausen, H. F. von (1957), Deutsche Med. W.schr. V. 82, p. 442 (1)

Parry, S. Ch. en R. A. Good (1948), Public Health, V. 62, p. 163 (39)

Parry, S. Ch. en R. A. Good (1957), Lancet, V. 271, p. 270 (40)

Polonovsky, C., Maladies Infectieuses (Collection Médico-Chirurgicale à révision annuelle) Parijs 1955 (79)

Quersin-Thiry, L., E. Nihoul en F. Dekking (1957), Science, V. 125, p. 744 (7)

Ramos-Alvarez, M., en A. Sabin (1954), Proc. Soc. Exp. Biol. Med., V. 87, p. 655 (17)

Rhodes, A. J. en C. E. van Rooyen, (1953- Baltimore, the Williams and Wilkins Company), Textbook of Virology, p. 310 (24 en 107)

Rotem, C. E. (1957), Lancet, V. 272, p. 502 (54)

Sabin, A. B. en A. J. Steigman (1949), Am. J. Hyg., V. 49, p. 176 (11)

Schneider, H. (1935), Wien. Klin. W'schr., V. 47, p. 83 (93)

Shaw, E. W., J. L. Melnick en E. C. Curnen (1950), Ann. Int. Med., V. 33, p. 32 (13)

Smadel, J. E. (1942), J. Clin. Invest., V. 21, p. 646 (103)

Stanley, N. F. et al. (1953), Austr. J. Exp. Biol. Med. Sc., V. 31, p. 1 (23)

Steigman, A. J. et al. (1953), Proc. Soc. Exp. Biol. Med., V. 83, p. 200 (12)

Stenvers, H. W. (1937), N.T.v.G., V. 81, p. 4549 (99)

Ström, J. (1956), Nordisk Medicin, V. 55, p. 857 (84)

Tongeren, H. A. E. van en J. D. Verlinde (1954), N.T.v.G. V. 98, p. 2983 (2)

Trüb, C. L. P., en J. Posch (1957), Die Medizinische, jg. 1957 p. 139 (82)

Tyrrell, D. A. J. en B. Snell (1956), Lancet, V. 270, p. 1028 (48)

Ustvedt, Y. (1924), Acta Medica Scand. 1924, suppl. 7, p. 370 (86)

Verlinde, J. D., in: Aanwinsten op diagn. en therap. gebied, Den Haag 1953, deel IX, p. 360 (15)

Verlinde, J. D., (1953), N.T.v.G., V. 97, p. 929 (9)

Verlinde, J. D. (1957), Fourth Intern. Poliomyelitis Conference, Geneva, Juli 1957 (106)

Vivell, O. (1956), Deutsche Med. W.schr. V. 81, p. 405 (69)

Wallgren, A. (1925), Acta Paediatrica, V. 4, p. 158 (90)

Wenner, H. A. (1957), Excerpta Medica, The Fourth Intern. Poliomyelitis Conference, Geneva, Juli 1957 (110)

Werner, G. H. (1956), La Presse Médicale, V. 64, p. 1859 (37)

Weissbecker, L. (1957), Het Hormoon, V. 21, p. 91 (114)

Wohlrab, R. en W. Höpken (1957), Die Medizinische, 1957, No. 7, p. 251 (50)

—

Committee on the E.C.H.O. Viruses (1955), Science, V. 122, p. 1187 (20)

Epidemic Observation Unit. C.G.P. (1956), The Practitioner, V. 177, suppl. 39 (4)

Monthly Bulletin directed by the Medical Research Council (England), Dec. 1956, V. 15 (51)

Poliomyelitis Surveillance Unit, No. 127, 20 Sept. 1957 (111)

Leading Article (1956), Lancet, V. 270, p. 789 (44)

Red. Mededeling onder „Public Health" (1956), Lancet, V. 270, p. 836 (45)

Redactie Lancet. Mededeling, Lancet, V. 270, 3 Nov. 1956 (46)

Mededeling (1956), Münch. Med. W.schr. V. 98, p. 1555 (31)

Editorial (1957), Canad. Med. Ass. J. V. 77, p. 41 (115)

Referaat Maandstatistiek voor de Bevolking, N.T.v.G., V. 100, p. 2223 (67)

Referaat Jaarverslag 1955 van de Werkgroep van de Rode Hond Commissie, N.T.v.G., V. 100, p. 2222 (68)

Verslagen en Mededelingen betreffende de Volksgezondheid (1953, 1954, 1955 en 1956) (80)

Maandelijks Overzicht der Weersgesteldheid in Nederland (1956), 53e Jaargang (112)

Druk: n.v. v/h Batteljee & Terpstra — Leiden

STELLINGEN

I

Het verdient overweging te komen tot oprichting van een instelling, belast met de peiling van de virale en bacteriële parasitaire flora van de Nederlandse bevolking.

II

In verband met de mogelijke vestiging van malariahaarden in Nederland tengevolge van de massale repatriëring van uit de tropen afkomstige personen, verdient het overweging de repatrianten na aankomst een profylactische behandeling met primaquine aan te bevelen.

III

Het toenemend gebruik van injectie-campagnes doet de behoefte ontstaan aan „locale spuitendiensten". Het verdient aanbeveling deze zodanig te organiseren, dat de huisartsen hiervan mede gebruik kunnen maken binnen het kader van een entgemeenschap.

IV

Bij myocarditis dient ook aan virussen als aetiologisch moment te worden gedacht.

V

In de publikaties van de auteurs die het toedienen van anticoagulantia bij de zogenaamde thrombosis cerebri voorstaan, wordt onvoldoende rekening gehouden met niet-thrombotische processen welke hetzelfde beeld kunnen vormen.

VI

De bestrijding van de oxyurasis zou gediend zijn met de distributie via huisartsen en schoolartsen van een vouwblad, waarin enerzijds wordt gewezen op de noodzaak van gelijktijdige behandeling van alle geïnfecteerde gezinsleden, en anderzijds de algemeen hygiënische maatregelen worden uiteengezet die de medicamenteuze behandeling dienen te vergezellen.

VII

De in 1955 in Nederland heersende epidemie van het als rubeola gediagnostiseerde ziektebeeld, is waarschijnlijk ten dele veroorzaakt door niet als zodanig herkende infecties met het E.C.H.O. type 9 virus.

VIII

Indien al in Nederland een periodiek geneeskundig onderzoek van de bevolking wordt ingevoerd, verdient het aanbeveling de uitvoering hiervan te leggen in de handen van de huisartsen.

IX

De invoering van horizontale (morbiditeits)registratie in de huisartsenpraktijk naast de gebruikelijke verticale (individuele-) registratie maakt talrijke geneeskundige vraagstukken toegankelijk voor onderzoek.

X

Het voordeel van de Rorschach-test boven die van andere projectie-testen wordt bepaald door de graad van structurering van het proef-materiaal.